



(51) МПК  
*C07D 213/76* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01)  
*A61K 31/45* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: **2007116431/04, 26.09.2005**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**26.09.2005**

(30) Конвенционный приоритет:  
**04.10.2004 EP 04104856.2**

(43) Дата публикации заявки: **10.11.2008**

(45) Опубликовано: **10.03.2010** Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **DATABASE BEILSTEIN, BEILSTEIN FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE, XP002355155, database accession no. brn. 856541. WO 2004/076413, 10.09.2004. RU 2128648 C1, 10.04.1999.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **04.05.2007**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 2005/010372 (26.09.2005)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 2006/037501 (13.04.2006)**

Адрес для переписки:  
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
 кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.  
 И.А.Веселицкой, рег. № 11**

(72) Автор(ы):

**АМРАЙН Курт (CH),  
 ХУНЦИКЕР Даниель (CH),  
 КУН Бернд (CH),  
 МАЙВЕГ Александер (CH),  
 НАЙДХАРТ Вернер (FR)**

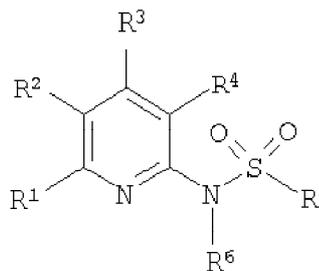
(73) Патентообладатель(и):

**Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)**

**(54) АЛКИЛИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
 11-БЕТА ПРИ ДИАБЕТЕ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение описывает соединения формулы (I),



(I)

где R<sup>1</sup> является водородом, алкилом,

циклоалкилом, гидроксигруппой, гидроксилалкилом, алкоксигруппой, алкоксиалкилом, аминоалкилом, арилом, гетероциклилом, алкилсульфонилом, алкилсульфанилом, алкилкарбонилалкилом, алкилкарбонилалкоксиалкилом, аминокарбонилалкилом, гетероциклическим карбонилалкилом, алкоксикарбонилалкилом, алкоксиалкиламинокарбонилалкилом, циклоалкилалкоксиалкилом, арилалкилоксиалкилом, арилоксиалкилом, галоидалкилом, галоидалкоксигруппой или галоидалкоксиалкилом, R<sup>2</sup> является водородом, алкилом, циклоалкилалкоксиалкилом, алкоксиалкилом, арилалкоксиалкилом, галоидалкоксиалкилом, пирролидилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, арилалкилом, арилалкоксигруппой, арилоксигруппой или гетероциклическим алкилом, R<sup>3</sup> является водородом или алкилом, R<sup>4</sup> является водородом, алкилом или галоидом, R<sup>5</sup> является фенилом, нафтилом, пиперидилом или

1,2,3,4-тетрагидроизохинолинилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из алкила, циклоалкила, галоида, алкоксигруппы, нитрогруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы, трифторметилкарбонильной группы, арила, арилоксигруппы, алкоксикарбонилалкоксигруппы и алкилсульфонила, R<sup>6</sup> является водородом или алкилом, и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры, при условии, что N-(6-(1,1-диметилэтил)-2-пиридинил)-4-метилбензолсульфамид исключен, а в тех случаях, когда R<sup>1</sup> является водородом или метилом, R<sup>2</sup> не является водородом или метилом, а также фармацевтическую композицию, на основе этих соединений. Технический результат: получены и описаны новые химические соединения, которые могут быть полезны при лечении и профилактике диабета, ожирения, нарушений пищевого поведения. 2 н. и 13 з.п. ф-лы.

RU 2383533 C2

RU 2383533 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*C07D 213/76* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 413/04* (2006.01)*A61K 31/45* (2006.01)*A61P 3/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007116431/04, 26.09.2005**(24) Effective date for property rights:  
**26.09.2005**(30) Priority:  
**04.10.2004 EP 04104856.2**(43) Application published: **10.11.2008**(45) Date of publication: **10.03.2010 Bull. 7**(85) Commencement of national phase: **04.05.2007**(86) PCT application:  
**EP 2005/010372 (26.09.2005)**(87) PCT publication:  
**WO 2006/037501 (13.04.2006)**

Mail address:  
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,  
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.  
№ 11**

(72) Inventor(s):

**AMRAJN Kurt (CH),  
KhUNTsIKER Daniel' (CH),  
KUN Bernd (CH),  
MAJVEG Aleksander (CH),  
NAJDKhART Verner (FR)**

(73) Proprietor(s):

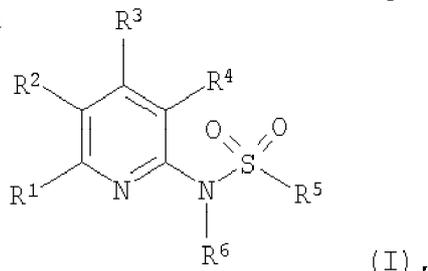
**F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)**

(54) **ALKYLATED DERIVATIVES OF PYRIDINE AS 11-BETA INHIBITORS IN DIABETES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to compounds of formula



where  $R^1$  is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxy group, hydroxyalkyl, alkoxy group, alkoxyalkyl, aminoalkyl, aryl, heterocyclyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanyl, alkylcarbonylalkyl, alkylcarbonyloxyalkyl, aminocarbonylalkyl, heterocyclcarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, alkoxyalkylaminocarbonylalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, arylalkyloxyalkyl, aryloxyalkyl, haloidalkyl, haloidalkoxy group or haloidalkoxyalkyl,  $R^2$  is

hydrogen, alkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, alkoxyalkyl, arylalkoxyalkyl, haloidalkoxyalkyl, pyrrolidyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, arylalkyl, arylalkoxy group, aryloxy group or heterocyclalkyl,  $R^3$  is hydrogen or alkyl,  $R^4$  is hydrogen, alkyl or haloid,  $R^5$  is phenyl, naphthyl, piperidyl or 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl optionally substituted with one or more substitutes independently selected from alkyl, cycloalkyl, haloid, alkoxy group, nitro group, trifluoromethyl, trifluoromethoxy group, trifluoromethylcarbonyl group, aryl, aryloxy group, alkoxy carbonylalkoxy group and alkylsulfonyl,  $R^6$  is hydrogen or alkyl, and their pharmaceutically acceptable salts and esters, under the condition that N-(6-(1,1-dimethylethyl)-2-pyridinyl)-4-methylbenzenesulfamide is excluded, and in cases when  $R^1$  is hydrogen or methyl,  $R^2$  is not hydrogen or methyl, as well as a pharmaceutical composition based on these compounds.

EFFECT: novel chemical compounds which can be

used in treating and preventing diabetes, obesity and eating disorders are obtained and described.

15 cl, 192 ex

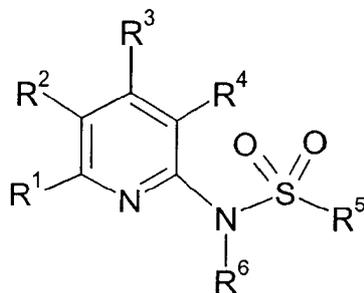
R U 2 3 8 3 5 3 3 C 2

R U 2 3 8 3 5 3 3 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к новым производным пиридина,  
применимым в качестве ингибиторов 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы  
(11-бета-ГСД) (диабет типа 2, T2D).

В особенности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I



(I)

и их фармацевтически приемлемым солям и сложным эфирам, в которых

- $R^1$  является водородом, алкилом, циклоалкилом, гидроксигруппой,  
 гидроксилалкилом, алкоксигруппой, алкоксилалкилом, аминоалкилом,  
 5 арилом, гетероциклилом, алкилсульфонилем, алкилсульфанилом,  
 алкилкарбонилалкилом, алкилкарбонилалкоксилалкилом,  
 аминокарбонилалкилом, гетероциклилкарбонилалкилом,  
 10 гетероциклилалкоксилалкилом, алкоксикарбонилалкилом,  
 алкоксилалкиламинокарбонилалкилом, циклоалкилалкоксилалкилом,  
 арилалкилоксилалкилом, арилоксилалкилом, галоидалкилом,  
 галоидалкоксигруппой или галоидалкоксилалкилом,  
 15  $R^2$  является водородом, алкилом, циклоалкилалкоксилалкилом,  
 алкоксилалкилом, арилалкоксилалкилом, галоидалкоксилалкилом,  
 пиперидилом, пирролидилом, морфолином, тиоморфолином,  
 20 арилалкилом, арилалкоксигруппой, арилоксигруппой,  
 гетероциклилалкоксигруппой или гетероциклилалкилом,  
 $R^3$  является водородом или алкилом,  
 25  $R^4$  является водородом, алкилом или галоидом,  
 $R^5$  является фенилом, нафтилом, тиофенилом, пиридилом, хинолилом,  
 пиперидилом, морфолилом, тиоморфолилом или 1,2,3,4-  
 30 тетрагидроизохинолинилом, необязательно замещенным одним или более  
 заместителями, независимо друг от друга выбранными из алкила,  
 циклоалкила, галоида, гидроксигруппы, гидроксилалкила, алкоксигруппы,  
 35 алкоксилалкила, гидроксилалкоксигруппы, алкоксилалкоксигруппы,  
 цианогруппы, нитрогруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы,  
 трифторметилкарбонильной группы, арила, арилалкила, арилоксигруппы,  
 40 алкоксикарбонилалкоксигруппы и алкилсульфонила,  
 $R^6$  является водородом или алкилом,  
 с той оговоркой, что N-(6-(1,1-диметилэтил)-2-пиридинил)-4-метилбензол-  
 45 сульфамид исключается, а в тех случаях, когда  $R^1$  является водородом или  
 метилом,  $R^2$  не является водородом или метилом.

Глюкокортикоиды (кортизол у человека, кортикостерон у мышей и крыс)  
 являются важным классом адренокортикостероидов, которые регулируют многие  
 50 метаболические и гомеостатические процессы и формируют ключевой

компонент реакции на стресс. Глюкокортикоиды действуют через посредство  
внутриклеточных глюкокортикоидных рецепторов и, в некоторых тканях,  
минералокортикоидных рецепторов, причем и те, и другие являются ядерными  
5 транскрипционными факторами. Действие глюкокортикоидов на ткани-мишени  
зависит не только от концентрации циркулирующих стероидов и клеточной  
экспрессии рецепторов, но и от внутриклеточных ферментов, которые играют  
10 определяющую роль в том, в какой степени глюкокортикоиды получают доступ  
к рецепторам в активной форме. 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (11-  
бета-ГСД) катализируют взаимное превращение главного активного 11-  
15 гидроксиглюкокортикоида (у человека – кортизола) и их неактивных 11-кето  
метаболитов (у человека – кортизона).

Фермент 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа типа 1 (11-бета-ГСД1)  
20 осуществляет взаимное превращение неактивных глюкокортикоидов в активные,  
играя, таким образом, ключевую роль в локальной модуляции концентрации  
клеточного агониста и, вследствие этого, в активации кортикостероидных  
рецепторов в тканях-мишенях. В недавнем исследовании, выполненном F.  
25 Hoffmann-La Roche, различия в экспрессии генов у худых и страдающих  
ожирением людей были проанализированы с помощью метода генных чипов с  
целью идентификации конкретных изменений в экспрессии генов, которые  
30 могли бы быть связаны с резистентностью к инсулину или отклонениями в  
метаболизме. Исследование показало, что в жировой ткани страдающих  
ожирением индивидов имеет место приблизительно двукратная позитивная  
35 регуляция информационной РНК (иРНК) для 11-бета-ГСД1. Более того,  
сверхэкспрессия 11-бета-ГСД1 в адипоцитах мышей приводила к висцеральному  
ожирению и фенотипу, подобному наблюдаемому при синдроме X (Masuzaki H.  
и др., Science. 7 дек. 2001; 294(5549):2166-70.). При совместном рассмотрении  
40 эти данные служат весьма сильным подтверждением важной роли 11-бета-ГСД1  
в стимуляции ожирения и ухудшении гомеостаза глюкозы и липидных  
параметров. Таким образом, селективное ингибирование данного фермента  
45 могло бы снизить уровни глюкозы в крови у пациентов, страдающих диабетом  
типа 2, нормализовать повышенные липидные параметры и/или понизить массу  
тела у страдающих ожирением пациентов. Первое фармакологическое  
50 указание на то, что ингибирование 11-бета-ГСД1 у людей может иметь

5 благоприятный эффект, было получено при применении карбенноксолон, противоязвенного лекарственного средства, ингибирующего как 11-бета-ГСД1, так и родственный фермент 11-бета-ГСД2. Лечение карбенноксолоном приводило к повышению чувствительности к инсулину, указывая на то, что ингибирование 11-бета-ГСД1 может понизить уровни кортизола в клетках и, как следствие, минимизировать некоторые из его вредных воздействий (Walker и др. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 31155-3159).

10 11-бета-ГСД1 экспрессируется во многих тканях, включая печень, жировую ткань, гладкие мышцы сосудов, поджелудочную железу и мозг. Его активность зависит от никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДФ(Н)), причем он обладает сравнительно слабым сродством к субстрату (по сравнению с 11-бета-ГСД2). В тканевых гомогенатах и после очистки 11-бета-ГСД1 является двунаправленным, вступая как в 11-бета-дегидрогеназные, так и в 11-бета-редуктазные реакции, при большей стабильности дегидрогеназной активности (Р.М. Stewart и Z.S. Krozowski, Vitam. Horm. 57 (1999), стр. 249–324). Однако, в тех случаях, когда активность фермента исследуется в интактных клетках, преобладает 11-бета-редуктазная активность, что приводит к регенерации активных глюкокортикоидов из инертных 11-кетоторм. Подобная регенерация глюкокортикоидов должна повышать эффективные внутриклеточные уровни глюкокортикоидов и усиливать, таким образом, глюкокортикоидную активность. Именно эта повышенная клеточная концентрация кортизола может приводить к повышению выработки глюкозы в печени дифференцировке адипоцитов и резистентности к инсулину.

35 Ингибирование 11-бета-ГСД1 должно не только ослаблять типичные симптомы, связанные с синдромом X / диабетом, но также должно быть безопасным и не иметь существенных побочных эффектов. Исследования с применением неспецифического ингибитора карбенноксолон подчеркивают важность разработки специфических ингибиторов 11-бета-ГСД1. Ингибирование фермента 11-бета-ГСД2 переносится плохо и приводит к повышению кровяного давления. Напротив, ингибирование 11-бета-ГСД1 должно быть хорошо переносимо, поскольку было обнаружено, что мыши, лишённые 11-бета-ГСД1, были здоровы и обладали сопротивляемостью к гипергликемии, вызванной ожирением или стрессом (Kotelevtsev Y. и др., Proc Natl Acad Sci U S A. 23

декабря 1997; 94(26):14924-9). Аналогичным образом, после голодания эти  
мышь демонстрировали ослабленную активацию ключевых ферментов печени,  
вовлеченных в глюконеогенез. Кроме того, у этих мышей наблюдались  
улучшенные липидные и липопротеидные профили, что указывало на  
возможную высокую эффективность и безопасность ингибирования HSD1.

Недавние работы указывают на то, что ингибиторы 11-бета-ГСД1 могут также  
быть полезны при понижении высокого кровяного давления (Masuzaki H. и др., J  
Clin Invest. июль 2003;112(1):83-90; Rauz S. и др., QJM. июль 2003;96(7):481-90),  
для улучшения когнитивной функции (Sandeep TC. и др., Proc Natl Acad Sci U S  
A. 27 апреля 2004;101(17):6734-9) или для облегчения недостаточностей,  
связанных с болезнью Альцгеймера. Рассматривая проблему комплексно,  
ингибирование 11-бета-ГСД1 может быть безопасным и эффективным подходом  
к лечению симптомов диабета, ожирения и других заболеваний.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сложные  
эфирные соединения являются новыми соединениями и обладают ценными  
фармакологическими свойствами. В частности, они являются ингибиторами 11-  
бета-ГСД1 (T2D) и проявляют селективность по отношению к родственному  
ферменту 11-бета-ГСД2. Поэтому соединения, являющиеся специфическими  
ингибиторами 11-бета-ГСД1 (T2D) представляют собой подход к, например,  
обеспечению более низких уровней глюкозы в крови и нормализации липидных  
параметров у пациентов, страдающих диабетом типа 2, посредством модуляции  
локальной концентрации активного глюкокортикоида кортизола в ткани-мишени  
(печени, жировой ткани).

Соединения по настоящему изобретению могут быть применены для  
профилактики и/или лечения метаболических расстройств, ожирения,  
дислипидемии, повышенного давления и/или диабета, в частности, диабета типа  
II.

Соединения по настоящему изобретению могут также быть применены для  
профилактики и/или лечения высокого внутриглазного давления,  
познавательной функции, болезни Альцгеймера и/или нейродегенеративных  
заболеваний.

Объектом настоящего изобретения являются соединения формулы I и их  
вышеупомянутые соли и сложные эфиры сами по себе и их применение в

качестве терапевтически активных веществ, способ изготовления упомянутых соединений, промежуточные соединения, фармацевтические композиции, лекарственные средства, содержащие упомянутые соединения, их  
5 фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, применение упомянутых соединений, сложных эфиров и солей для профилактики и/или терапии заболеваний, в особенности, для лечения или профилактики нарушений  
10 пищевого поведения, ожирения, дислипидемии, повышенного давления и/или диабета, в частности, диабета типа II, а также применение упомянутых соединений, солей и сложных эфиров для изготовления лекарственных средств  
15 для лечения или профилактики метаболических расстройств, ожирения, дислипидемии, повышенного давления и/или диабета, в частности, диабета типа II.

20 Соединения по настоящему изобретению могут также применяться в сочетании с агонистами рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR) (альфа, гамма, дельта), ДНЕА (дегидроэпиандростероном),  
25 ингибиторами дипептидиламинопептидазы типа IV (DPPIV), инсулином и/или ингибиторами липазы, в частности, орлистатом.

В настоящем описании термин "алкил", сам по себе или в сочетании с другими, означает неразветвленную или разветвленную алкильную группу,  
30 содержащую от 1 до 8 атомов углерода, предпочтительно, неразветвленную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно, неразветвленную или разветвленную алкильную  
35 группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Примерами неразветвленных и разветвленных (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, изомерные пентилы, изомерные  
40 гексилы, изомерные гептилы и изомерные октилы, предпочтительно, метил и этил, наиболее предпочтительно, метил.

Термин "циклоалкил", сам по себе или в сочетании с другими, означает  
45 циклоалкильное кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, предпочтительно, циклоалкильное кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода. Примерами (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкилов являются циклопропил, метилциклопропил, диметилциклопропил, циклобутил, метилциклобутил,  
50 циклопентил, метилциклопентил, циклогексил, метилциклогексил,

диметилциклогексил, циклогептил и циклооктил, предпочтительно, циклопропил.

5 Термин "алкоксигруппа" ("алкокси"), сам по себе или в сочетании с другими, означает группу формулы алкил-О-, где термин "алкил" принимает  
указанные выше значения, такую как метоксигруппа, этоксигруппа, *n*-пропоксигруппа, изопропоксигруппа, *n*-бутоксигруппа, изобутоксигруппа, *втор-*  
10 *бутоксигруппа* и *трет-*бутоксигруппа, предпочтительно, метоксигруппа и этоксигруппа, наиболее предпочтительно, метоксигруппа.

Термин "гидроксиалкил", сам по себе или в сочетании с другими, означает  
15 алкильную группу, как она определена выше, в которой один или более атом водорода, предпочтительно, один атом водорода, заменен на гидроксигруппу.

Примерами гидроксиалкила являются гидроксиметил и гидроксиэтил.

20 Термин "арил", сам по себе или в сочетании с другими, означает фенильную или нафтильную группу, предпочтительно, фенильную группу, которая необязательно несет на себе один или более заместителей,  
предпочтительно, от одного до трех заместителей, каждый из которых  
25 независимо от прочих выбран из галоида, трифторметила, трифторметоксигруппы, аминогруппы, алкила, алкоксигруппы, алкилкарбонильной группы, цианогруппы, карбамоила, алкоксикарбамоила,  
30 метилendiоксигруппы, карбоксильной группы, алкоксикарбонильной группы, аминокарбонильной группы, алкиламинокарбонильной группы, диалкиламинокарбонильной группы, гидроксигруппы, нитрогруппы, алкил-SO<sub>2</sub>-,  
35 амино-SO<sub>2</sub>-, циклоалкила и им подобных. Предпочтительными являются фенил или нафтил, в особенности, фенил, необязательно замещенный заместителями в количестве от одного до трех, предпочтительно, одним или двумя  
40 заместителями, независимо друг от друга выбранными из алкила, галоида, алкоксигруппы, трифторметоксигруппы, нитрогруппы и трифторметила. Особенно предпочтительным является фенил.

45 Термин "арилоксигруппа", сам по себе или в сочетании с другими, означает группу арил-О-, в которой термин "арил" принимает указанные выше значения.

Термин "гетероциклил", сам по себе или в сочетании с другими, означает  
50 насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический 5- – 10-членный гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из азота,

кислорода и серы. Если это является желательным, он может быть замещен по  
одному или более атомам углерода, например, галоидом, алкилом,  
5 алкоксигруппой, оксогруппой и т.п., и/или по вторичному атому азота (т.е. -NH-) алкилом, циклоалкилом, арилалкоксикарбонильной группой, алканоилом,  
10 фенилом или фенилалкилом или по третичному атому азота (i.e.=N-) оксидной функцией, причем предпочтительными являются галоид, алкил, циклоалкил и алкоксигруппа. Примерами подобных гетероциклических групп являются  
15 пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиразолил, имидазолил (например, имидазол-4-ил и 1-бензилоксикарбонилимидазол-4-ил), пиразолил, пиридил, пиразинил,  
20 пиримидинил, гексагидропиримидинил, фурил, тиенил, тиазолил, оксазолил, индолил, (например, 2-индолил), хинолил (например, 2-хинолил, 3-хинолил и 1-оксидо-2-хинолил), изохинолил (например, 1-изохинолил и 3-изохинолил), тетрагидрохинолил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-2-хинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-1-оксоизохинолил) и  
25 хиноксалинил. Предпочтительными примерами являются тиофенил, хинолил, пиперидил, морфолил, тиоморфолил, оксазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, имидазолил, пирролидинил и тиазолил. Особенно  
30 предпочтительными примерами являются пиперидил, морфолил, тиоморфолил, пиридинил и пирролидинил.

Термин "аминогруппа", сам по себе или в сочетании с другими, означает  
35 первичную, вторичную или третичную аминогруппу, связанную через атом азота, причем вторичная аминогруппа несет на себе алкильный или циклоалкильный заместитель, а третичная аминогруппа несет на себе два  
40 одинаковых или различных алкильных или циклоалкильных заместителя или два заместителя атома азота совместно образуют цикл, как то, например, -NH<sub>2</sub>, метиламиногруппа, этиламиногруппа, диметиламиногруппа,  
45 диэтиламиногруппа, метилэтиламиногруппа, пирролидин-1-ил или пиперидинил и т. п., предпочтительно, первичная аминогруппа, диметиламиногруппа и диэтиламиногруппа, наиболее предпочтительно, диметиламиногруппа.

Термин "галоид", сам по себе или в сочетании с другими, означает фтор,  
50 хлор, бром или иод, предпочтительно, фтор, хлор или бром.

Термин “галоидалкил”, сам по себе или в сочетании с другими, означает алкильную группу, как она определена выше, в которой один или более, предпочтительно, от одного до пяти атомов водорода, заменены галоидом, предпочтительно, фтором. Примерами подобных галоидалкильных групп являются дифторметил, трифторметил и пентафторэтил. Предпочтительным является трифторметил.

Термин “галоидалкоксигруппа”, сам по себе или в сочетании с другими, означает алкоксигруппу, как она определена выше, в которой один или более, предпочтительно, от одного до пяти атомов водорода, заменены галоидом, предпочтительно, фтором. Примерами подобных галоидалкоксигрупп являются дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, монофторэтоксигруппа и пентафторэтоксигруппа. Предпочтительными являются трифторметоксигруппа и монофторэтоксигруппа.

Термин “гидроксиалкил”, сам по себе или в сочетании с другими, означает алкильную группу, как она определена выше, в которой один или более атом водорода, предпочтительно, один атом водорода, заменен на гидроксигруппу.

Примерами гидроксиалкилов являются гидроксиметил и гидроксиэтил.

Термин "карбонильная группа", сам по себе или в сочетании с другими, означает группу -C(O)-.

Термин "оксигруппа" ("окси"), сам по себе или в сочетании с другими, означает группу -O- .

Термин "нитрогруппа", сам по себе или в сочетании с другими означает группу -NO<sub>2</sub>.

Термин "цианогруппа", сам по себе или в сочетании с другими означает группу -CN.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства оснований в свободной форме или кислот в свободной форме и не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Соли образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и им подобные, предпочтительно, соляная кислота, а также с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота,

щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, метансульфо кислота, этансульфо кислота, *n*-толуолсульфо кислота, салициловая кислота, *N*-ацетилцистеин и им подобные. Помимо этого, подобные соли могут быть получены путем добавления неорганического основания или органического основания к кислоте в свободной форме. Соли, полученные с помощью неорганических оснований включают, не ограничиваясь перечисленными, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния и им подобные. Соли, полученные с помощью органических оснований включают, не ограничиваясь перечисленными, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, *N*-этилпиперидин, пиперидин, полимерные смолы и им подобные. Соединение формулы I может также существовать в цвиттер-ионной форме. Особенно предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы I являются гидрохлориды.

Соединения формулы I могут также быть сольватированы, например, гидратированы. Сольватация может быть осуществлена в ходе процесса изготовления или может протекать, например, вследствие гигроскопичных свойств изначально безводного соединения формулы I (гидратация). Термин "фармацевтически приемлемые соли" также включает физиологически приемлемые сольваты.

Термин "фармацевтически приемлемые сложные эфиры" означает, что соединения общей формулы (I) могут быть преобразованы в такие производные по функциональным группам, которые способны к обратному преобразованию в исходное соединение *in vivo*. Примеры подобных соединений включают физиологически приемлемые и метаболически лабильные сложноэфирные производные, такие как метоксиметилловые сложные эфиры, метилтиометилловые сложные эфиры и пивалоилоксиметилловые сложные эфиры. Помимо этого, в объем настоящего изобретения входят любые физиологически приемлемые эквиваленты соединений общей формулы (I), сходные с метаболически

лабильными сложными эфирами, которые способны образовывать исходные соединения формулы (I) *in vivo*.

5 Соединения формулы I могут содержать несколько асимметрических центров и могут находиться в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистых  
10 диастереоизомеров, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

Предпочтительными являются соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, в особенности, соединения формулы I.

15 Предпочтительными являются такие соединения формулы I, в которых R<sup>5</sup> является фенилом, нафтилом, тиофенилом, пиридилом, хинолилом, пиперидилом, морфолилом, тиоморфолилом или 1,2,3,4-  
20 тетрагидроизохинолинилом, необязательно замещенными одним или более заместителями, предпочтительно, одним – тремя заместителями, независимо друг от друга выбранными из алкила, циклоалкила, галоида, гидроксигруппы,  
25 гидроксипалкила, алкоксигруппы, алкоксиалкила, гидроксипалкоксигруппы, алкоксиалкоксигруппы, цианогруппы, нитрогруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы, трифторметилкарбонильной группы, арила, арилалкила,  
30 арилоксигруппы, алкоксикарбонилалкоксигруппы и алкил-SO<sub>2</sub>-.

Особенно предпочтительными являются такие соединения формулы I, в которых R<sup>5</sup> является фенилом, нафтилом, тиофенилом, пиридилом, хинолилом,  
35 пиперидилом, морфолилом, тиоморфолилом или 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинилом, необязательно замещенными одним или двумя заместителями, независимо друг от друга выбранными из алкила, циклоалкила, галоида, гидроксигруппы, гидроксипалкила, алкоксигруппы, алкоксиалкила,  
40 гидроксипалкоксигруппы, алкоксиалкоксигруппы, цианогруппы, нитрогруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы, трифторметилкарбонильной группы, арила, арилалкила, арилоксигруппы, алкоксикарбонилалкоксигруппы и алкил-  
45 SO<sub>2</sub>-.

Также предпочтительными являются такие соединения согласно формуле I, в которых R<sup>5</sup> является фенилом, нафтилом, пиперидилом или 1,2,3,4-  
50 тетрагидроизохинолинилом, необязательно замещенными заместителями в

количестве от одного до трех, независимо друг от друга выбранными из алкила, галоида, алкоксигруппы, нитрогруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы, трифторметилкарбонильной группы, арила, арилоксигруппы и алкил-SO<sub>2</sub>-.

Особенно предпочтительными являются такие соединения формулы I, в которых R<sup>5</sup> является фенилом или нафтилом, необязательно замещенными заместителями в количестве от одного до трех, независимо друг от друга выбранными из алкила, галоида, алкоксигруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы, и арила.

Также предпочтительными являются такие соединения согласно формуле I, в которых R<sup>6</sup> является водородом.

Предпочтительными являются такие соединения формулы I, в которых R<sup>1</sup> является водородом, алкилом, циклоалкилом, гидроксигруппой, гидроксилалкилом, алкоксигруппой, алкоксиалкилом, аминоалкилом, арилом, гетероциклилом, алкилсульфонилем, алкилсульфанилом, алкилкарбонилалкилом, алкилкарбонилоксиалкилом, аминокарбонилалкилом, гетероциклилкарбонилалкилом, гетероциклилалкоксиалкилом, таким как, например, пиридилметоксиметил, алкоксикарбонилалкилом, алкоксиалкиламинокарбонилалкилом, циклоалкилалкоксиалкилом, арилалкилоксиалкилом, арилоксиалкилом, галоидалкилом, галоидалкоксигруппой или галоидалкоксиалкилом.

Более предпочтительными являются такие соединения формулы I, в которых R<sup>1</sup> является алкилом, циклоалкилом, гидроксилалкилом, алкоксиалкилом, арилом, алкоксиалкиламинокарбонилалкилом, циклоалкилалкоксиалкилом, арилалкилоксиалкилом или трифторалкоксиалкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения его объектом являются такие соединения формулы I, в которых R<sup>1</sup> является водородом.

Предпочтительными являются такие соединения формулы I, в которых R<sup>2</sup> является водородом, алкилом, циклоалкилалкоксиалкилом, алкоксиалкилом, арилалкоксиалкилом, галоидалкоксиалкилом, таким как, например, фторэтоксиметил или трифторэтоксиметил, пиперидилом, пирролидилом,

морфолинилом, тиоморфолинилом, арилалкилом, арилалкоксигруппой, арилоксигруппой, гетероциклилалкоксигруппой или гетероциклилалкилом.

5 Более предпочтительными являются такие соединения формулы I, в которых R<sup>2</sup> является водородом, циклоалкилалкоксиалкилом, алкоксиалкилом, пиперидилом, пирролидилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, арилалкилом или арилоксигруппой.

10 Также предпочтительными являются такие соединения согласно формуле I, в которых R<sup>3</sup> является водородом.

15 Также предпочтительными являются такие соединения согласно формуле I, в которых R<sup>4</sup> является водородом или галоидом.

Особенно предпочтительными являются такие соединения формулы I, в которых R<sup>4</sup> является водородом.

20 Примерами предпочтительных соединений формулы (I) являются:

3-хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
 (6-этилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфокислоты,  
 25 (6-пропилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфокислоты,  
 3-хлор-2-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 (6-пропилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфокислоты,  
 30 3,4-дихлор-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 2,5-дифтор-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 2,4-дихлор-6-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 (6-пропилпиридин-2-ил)амид 5-хлорнафталин-2-сульфокислоты,  
 35 3,4-диметокси-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 4,5-дихлор-2-фтор-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 2,4-дихлор-5-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 40 (6-пропилпиридин-2-ил)амид пиперидин-1-сульфокислоты,  
 3-хлор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамид,  
 2,5-дифтор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 45 N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-(4-трифторметилфенокси)бензолсульфамид,  
 2,4-дихлор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-5-метилбензолсульфамид,  
 N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-метансульфонилбензолсульфамид,  
 50 N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-трифторметоксибензолсульфамид,

(6-изопропилпиридин-2-ил)амид 2-(2,2,2-трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфокислоты,  
5 N-(6-Изопропилпиридин-2-ил)-3-(4-трифторметилфенокси)бензолсульфамид,  
(6-изопропилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфокислоты,  
N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид,  
N-[6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамид,  
10 3-хлор-N-[6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
[6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]амид бифенил-4-сульфокислоты,  
3-хлор-N-[6-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
15 3-хлор-N-[6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-[6-(2,3-дифторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-[6-(2,5-дихлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
20 N-[6-(2,5-дихлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-[6-(3-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
N-[6-(3-хлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамид,  
25 3-хлор-N-[6-(2-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
5-Фтор-N-[6-(2-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
3-хлор-2-метил-N-[6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
5-фтор-2-метил-N-[6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
30 N-[6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2,5-дифторбензолсульфамид,  
N-[6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2-трифторметилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-[6-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
35 3-хлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
5-фтор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,  
N-[2,3']бипиридинил-6-ил-3-хлор-2-метилбензолсульфамид,  
40 2,5-дифтор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
2,4-дихлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид,  
3,4-дихлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
3-хлор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
45 (6-метоксипиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфокислоты,  
5-фтор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
(6-метоксипиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфокислоты,  
50 3-хлор-N-(6-этоксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,

(6-этоксипиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфокислоты,  
(6-этоксипиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфокислоты,  
3-хлор-N-(6-этилсульфанилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
5 (6-этилсульфанилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфокислоты,  
(6-этилсульфанилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфокислоты,  
(6-этансульфонилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфокислоты,  
10 3-хлор-2-метил-N-[6-(2-оксопентил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
2-[6-(бифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамид,  
[6-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]амид бифенил-4-сульфокислоты,  
15 метиловый эфир [6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-  
ил]уксусной кислоты,  
метиловый эфир [6-(5-фтор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-  
20 ил]уксусной кислоты,  
N,N-диэтил-2-[6-(4'-фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]ацетамид,  
[6-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]амид 4-фторбифенил-4-  
25 сульфокислоты,  
2-[6-(4-фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]-N-(2-  
метоксиэтил)ацетамид,  
2-[6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-  
30 диэтилацетамид,  
2-[6-(3,4-дихлорбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамид  
2-[6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)-3-метилпиридин-2-ил]-N,N-  
35 диэтилацетамид,  
2-[6-(3,4-дихлорбензолсульфониламино)-3-метилпиридин-2-ил]-N,N-  
диэтилацетамид,  
40 3-хлор-N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
2,5-дифтор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
45 3-хлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамид,  
N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензолсульфамид,  
5-фтор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
2,5-дифтор-N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
50

6-(2,5-дифторбензолсульфониламино)пиридин-2-илметиловый эфир уксусной кислоты,

(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфо кислоты,

3-хлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамид,

N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-5-фтор-2-метилбензолсульфамид,

3-хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-4-метилбензолсульфамид,

3-хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,

2,5-дифтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,

5-фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,

(6-метоксиметилпиридин-2-ил)амид пиперидин-1-сульфо кислоты,

(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)амид пиперидин-1-сульфо кислоты,

3-хлор-4-метил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-

ил]бензолсульфамид,

3-хлор-2-метил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-

ил]бензолсульфамид,

2,5-дифтор-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-

ил]бензолсульфамид,

5-фтор-2-метил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-

ил]бензолсульфамид,

3-хлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,

3,4-дихлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,

4-фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,

N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид,

3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,

N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензолсульфамид

4-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-3-метилбензолсульфамид,

N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-5-фтор-2-метилбензолсульфамид,

(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)амид пиперидин-1-сульфо кислоты,

3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-

метилбензолсульфамид,

N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,5-

дифторбензолсульфамид,

N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-5-фтор-2-метилбензолсульфамид,

5 N-(5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-(5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,

N-[5-(4-фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид,

10 3-хлор-N-[5-(4-фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,

N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид,

15 3-хлор-2-метил-N-{6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-ил}-бензолсульфамид,

5-фтор-2-метил-N-{6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-ил}-бензолсульфамид,

20 3-хлор-N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,

3-хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,

25 нафталин-1-сульфоокислоты (6-циклопропилпиридин-2-ил)амид,

4-хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2,5-диметилбензолсульфамид,

4-хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-3-метилбензолсульфамид,

N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид,

30 2,4-дихлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-5-метилбензолсульфамид,

нафталин-2-сульфоокислоты (6-циклопропилпиридин-2-ил)амид,

N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-3-

35 трифторметилбензолсульфамид,

N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3,5-бис-

трифторметилбензолсульфамид,

40 4-хлор-N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-

трифторметилбензолсульфамид,

4-хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-

45 трифторметилбензолсульфамид,

4-хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2,5-

диметилбензолсульфамид,

3-трифторметил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,

50

N-[5-(2-фторэтоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-3-  
трифторметилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
5 2,4-дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-6-  
метилбензолсульфамид,  
N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-4-фтор-3-  
10 трифторметилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
2,4-дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-6-  
15 метилбензолсульфамид,  
N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-  
трифторметилбензолсульфамид,  
20 2,4-дифтор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
3-хлор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
2,4-дихлор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-  
метилбензолсульфамид,  
25 2,4-дифтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
3-хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
2,4-дихлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-  
30 метилбензолсульфамид,  
N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-3-  
трифторметилбензолсульфамид,  
35 4-фтор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-  
трифторметилбензолсульфамид,  
4-фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-  
40 трифторметилбензолсульфамид,  
N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-  
трифторметоксибензолсульфамид,  
N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид,  
45 2,4-дихлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
3-трифторметил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-  
50 ил]бензолсульфамид,

2,4-дихлор-6-метил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-3-  
5 трифторметилбензолсульфамид,  
2,4-дихлор-6-метил-N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
10 3-хлор-N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид,  
15 N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамид,  
2,4-дихлор-N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид,  
20 2,4-дихлор-5-метил-N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
2-хлор-N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-5-трифторметилбензолсульфамид,  
25 2,4-дихлор-N-[6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид,  
30 N-[6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамид,  
N-[6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамид,  
35 2,4-дихлор-N-[6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид,  
40 N-[5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид,  
2,4-дихлор-5-метил-N-[5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
45 3-хлор-2-метил-N-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-6'-ил)бензолсульфамид,  
3-хлор-2-метил-N-(5-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
50 3-хлор-2-метил-N-(5-морфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид,

N-(5-бензилпиридин-2-ил)-3-хлор-2-метилбензолсульфамид,  
 3-хлор-2-метил-N-(5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 3-хлор-2-метил-N-(6-метил-5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 3-хлор-2-метил-N-(5-тиоморфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 2,4-дихлор-N-{5-[2-(4-хлорфенил)этил]пиридин-2-ил}-6-метилбензолсульфамид,  
 3-хлор-N-{5-[2-(4-метоксифенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамид,  
 3-хлор-N-{5-[2-(3-фторфенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамид,  
 3-хлор-2-метил-N-{5-[2-(2-трифторметилфенил)этил]пиридин-2-ил}-  
 бензолсульфамид  
 3-хлор-N-{5-[2-(4-фторфенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамид,  
 3-хлор-2-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 3-хлор-N-[5-(2-хлорфеноксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
 3-хлор-N-[5-(4-фторфеноксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
 2,4-дихлор-6-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 2,4-дихлор-N-[5-(2-хлорфеноксипиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамид,  
 2,4-дихлор-N-[5-(4-фторфеноксипиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамид,  
 3-хлор-2-метил-N-[5-(2-хинолин-2-илэтил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
 2,4-дихлор-6-метил-N-[5-(2-хинолин-2-илэтил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид и  
 3-хлор-2-метил-N-[5-(2-пиридин-2-илэтил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид.

Примерами особенно предпочтительных соединений формулы (I) являются:

3-хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
 (6-пропилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфоокислоты,  
 3-хлор-2-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 2,4-дихлор-6-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
 (6-пропилпиридин-2-ил)амид 5-хлорнафталин-2-сульфоокислоты,  
 3-хлор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамид,  
 N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид,  
 3-хлор-2-метил-N-[6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
 2,5-дифтор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
 2,4-дихлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид,  
 2-[6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-  
 диэтилацетамид,  
 3-хлор-N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,

3-хлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
3,4-дихлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,  
5 4-фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,  
N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
10 3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-  
метилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-(5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
15 N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид,  
3-хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид,  
нафталин-1-сульфо кислоты (6-циклопропилпиридин-2-ил)амид,  
20 4-хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2,5-диметилбензолсульфамид,  
N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид,  
N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-3-  
25 трифторметилбензолсульфамид,  
4-хлор-N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-  
трифторметилбензолсульфамид,  
2,4-дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-6-  
30 метилбензолсульфамид,  
N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-4-фтор-3-  
трифторметилбензолсульфамид,  
35 2,4-дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-6-  
метилбензолсульфамид,  
N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-  
40 трифторметилбензолсульфамид,  
2,4-дихлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-  
метилбензолсульфамид,  
45 4-фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-  
трифторметилбензолсульфамид,  
N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-  
трифторметоксибензолсульфамид,  
50 N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид,

- 3-трифторметил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,
- 5 2,4-дихлор-6-метил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,
- 2,4-дихлор-6-метил-N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид,
- 10 2,4-дихлор-N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид,
- 2,4-дихлор-N-[6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид,
- 15 N-[6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамид,
- 20 2,4-дихлор-N-[6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид,
- 3-хлор-2-метил-N-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-6'-ил)бензолсульфамид,
- 25 3-хлор-2-метил-N-(5-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид,
- 3-хлор-2-метил-N-(5-морфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид,
- N-(5-бензилпиридин-2-ил)-3-хлор-2-метилбензолсульфамид,
- 30 3-хлор-2-метил-N-(6-метил-5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамид,
- 3-хлор-2-метил-N-(5-тиоморфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид,
- 2,4-дихлор-N-{5-[2-(4-хлорфенил)этил]пиридин-2-ил}-6-метилбензолсульфамид,
- 35 3-хлор-N-{5-[2-(3-фторфенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамид,
- 3-хлор-N-{5-[2-(4-фторфенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамид,
- 3-хлор-2-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамид,
- 40 3-хлор-N-[5-(2-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,
- 3-хлор-N-[5-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид,
- 2,4-дихлор-6-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамид,
- 45 2,4-дихлор-N-[5-(2-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид и
- 2,4-дихлор-N-[5-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид.

50 Объектом настоящего изобретения являются способы получения соединений формулы I.

Получение соединений формулы I по настоящему изобретению может быть осуществлено с помощью постадийных или совмещенных путей синтеза.

Синтезы по настоящему изобретению показаны на нижеследующих схемах.

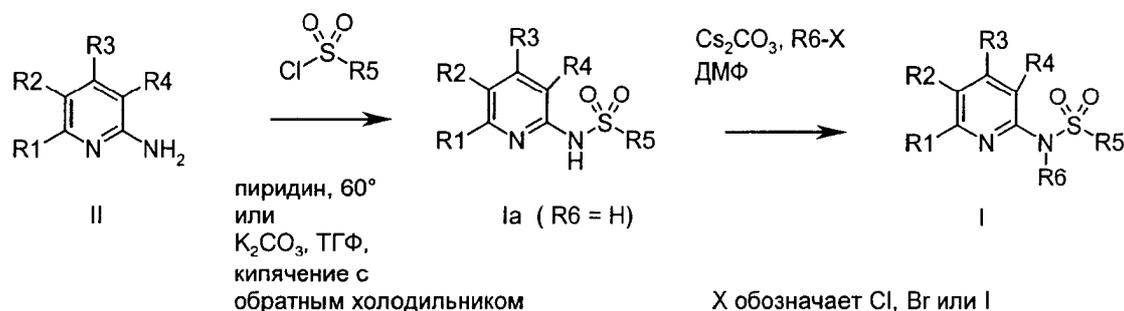
Необходимые для осуществления реакций и очистки получаемых продуктов знания и умения известны специалистам в соответствующей области.

Заместители и индексы, используемые в нижеследующем описании способов синтеза, принимают указанные выше значения, если иное не оговорено специально.

Как правило, соединения типа I могут быть легко получены с помощью сульфонирования соответствующим образом замещенных производных 2-аминопиридина формулы II с помощью хлорангидридов сульфокислот в различных условиях, известных специалистам в соответствующей области.

Примерами подобных условий являются, как это указано на нижеприведенной схеме 1, например, реакция в пиридине при повышенной температуре или в тетрагидрофуране (ТГФ) при кипячении с обратным холодильником в присутствии основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия, гидрид натрия, триэтиламин или им подобные.

Схема 1

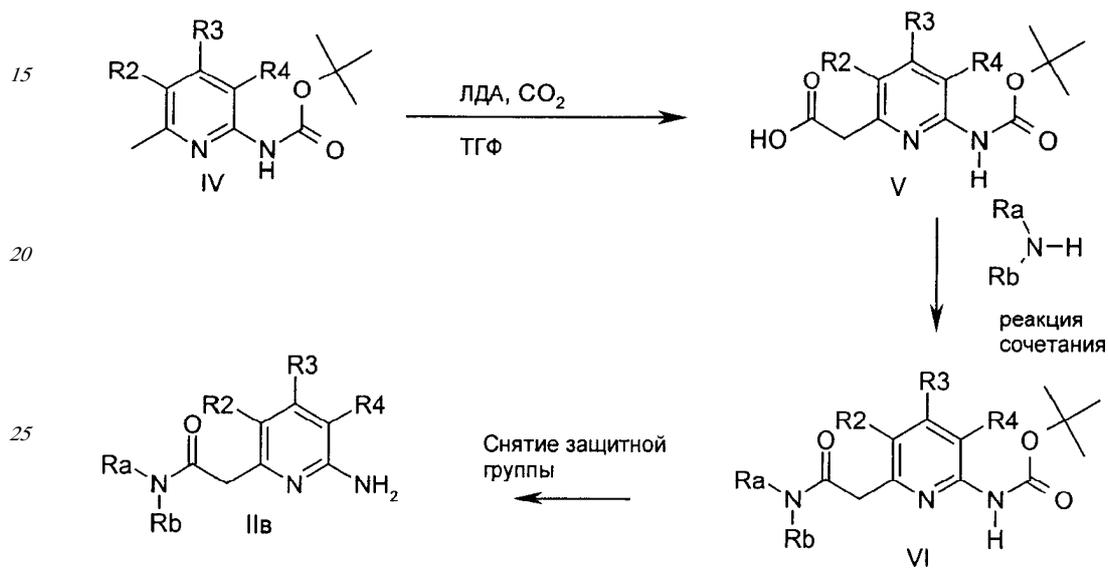
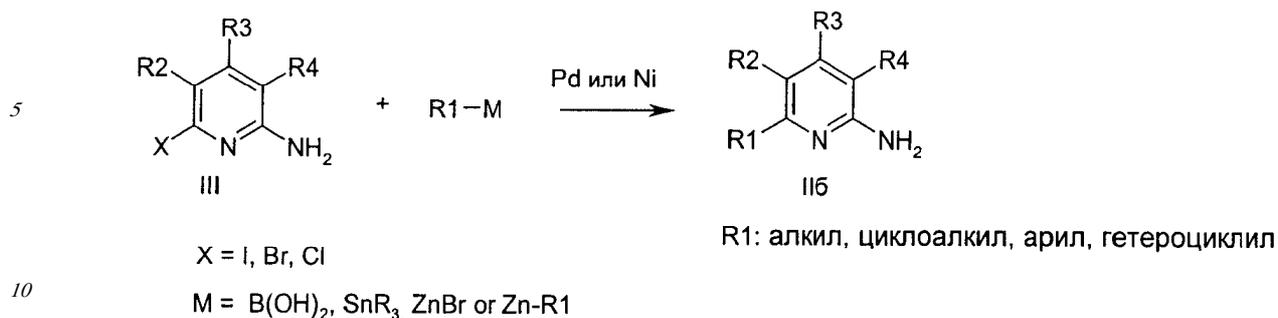


Получаемые таким способом соединения формулы Ia, в которых R<sup>6</sup> является водородом, могут быть далее необязательно замещены по атому азота сульфамидной группы посредством обработки основанием, таким как гидрид натрия, карбонат цезия, карбонат калия или им подобные, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид (ДМФ) или ТГФ или схожий с ними, с последующим алкилированием получаемого таким образом аниона галоидалканом, таким как метилиодид, этилбромид, бензилбромид или ими подобные, с целью введения искомого заместителя R<sup>6</sup>.

Соответствующим образом замещенные производные 2-аминопиридина формулы II являются либо коммерчески доступными, либо известными из литературы, либо могут быть получены аналогично описанным в литературе способам исходя из известных исходных веществ. Общие подходы, примененные для синтеза различных производных 2-аминопиридина общей формулы II в рамках настоящего изобретения, описаны в общих чертах ниже.

Производные 2-аминопиридина формулы IIб, в которых R<sup>1</sup> является алкилом, циклоалкилом, арилом или гетероциклилом, могут быть получены согласно схеме 2 исходя из соединений формулы III с помощью катализируемой металлами (Pd или Ni) реакции кросс-сочетания с соответствующим металлоорганическим реагентом, таким как реагенты типа гетероциклил-, алкил-, циклоалкил- или арилбора, -цинка или -олова с помощью реакций сочетания по Сузуки, Стилле или Негиши (см.: Suzuki, Chem. Rev., 1995, 95, 2475; Stille, Angew. Chem. IEE, 1986, 25, 508; Negishi, Acc. Chem. Res., 1982, 15, 340). Применяемые здесь соответствующие металлоорганические реагенты являются либо коммерчески доступными, либо известными из литературы, либо получены с помощью известных в соответствующей области стандартных способов. Соединения формулы IIв, в которых R1 является аминокарбонилметилом, могут быть получены согласно схеме 2 исходя из соединений IV, селективное литиирование которых с помощью, например, диизопропиламида лития (ЛДА) в ТГФ и добавление CO<sub>2</sub> (сухого льда) приводит к соединениям формулы V. Последующее сочетание с соответствующими аминами в присутствии агента для сочетания, такого как гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (ВОР) в ацетонитриле приводит к соединениям формулы VI, которые затем подвергают снятию защитной группы с помощью трифторуксусной кислоты в растворителе, таком как хлористый метилен, с целью получения соединений формулы IIв.

## Схема 2



30 (Ra)(Rb)N- означает аминогруппу, как она определена выше

Соединения формулы IIг, в которых R1 является алкоксикарбонилметилом, могут быть получены согласно схеме 3 исходя из снабженных защитой производных 2-амино-6-метилпиридина формулы VII путем селективного литиирования с помощью, например, ЛДА, последующего добавления CO<sub>2</sub>, а затем – стандартных реакций образования сложных эфиров, например, со спиртом в качестве растворителя в присутствии хлористого тионила, или со спиртом в подходящем растворителе в присутствии кислоты, или с применением агента для сочетания, как это обсуждалось выше, при одновременном удалении триметилсилильных защитных групп в случае использования кислотных условий реакции, что и приводит к соединениям формулы IIг.

35

40

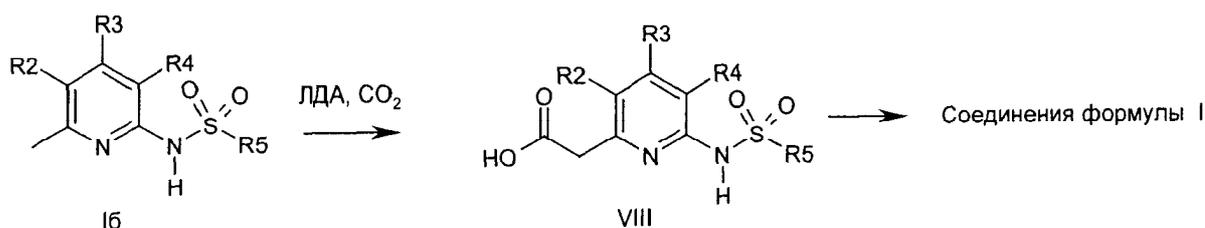
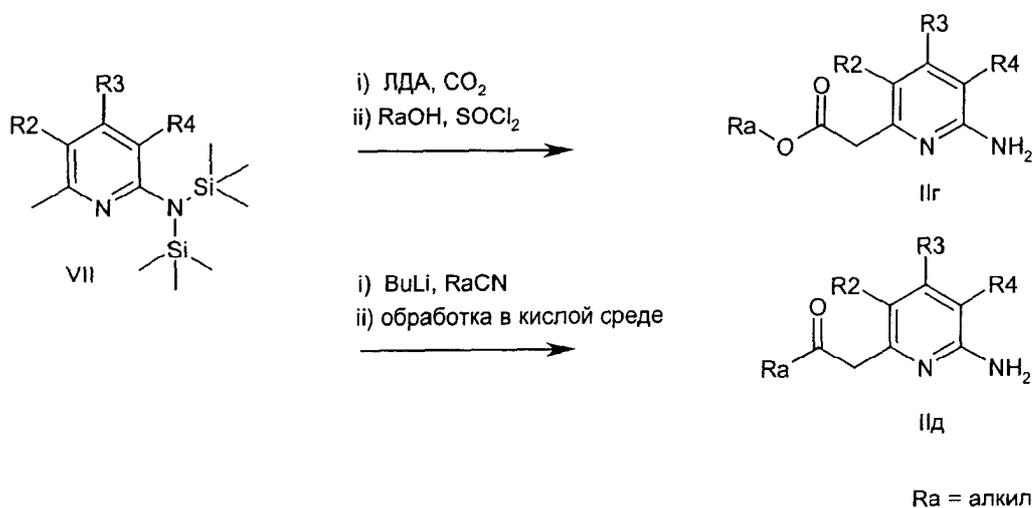
45

Соединения формулы IIд, в которых R1 является алкилкарбонилметилом, могут быть получены исходя из соединений VII посредством литиирования с помощью *n*-бутиллития (BuLi), последующего взаимодействия с подходящим алкилнитрилом и обработки в кислой среде, приводящей к соединениям IIд.

50

Альтернативно, соединения формулы IIв-г могут быть получены исходя из соединений формулы VIII, получаемых исходя из соединений формулы Iб посредством литиирования с помощью ЛДА и добавления CO<sub>2</sub>, с помощью стандартных реакций получения сложных эфиров или амидов, известных в соответствующей области. Дальнейшие высшие гомологи вышеописанных аминов формулы II, таких как содержащие аминокарбонилэтил в качестве R1 и им подобные, могут быть получены исходя из промежуточных соединений, описанных на схемах 2 и 3, с помощью известных в соответствующей области реакций гомологизации, например, с помощью реакции Арндта-Эйстера исходя из соединений формулы V, что приводит к аналогам, содержащим аминокарбонилэтил в качестве R1.

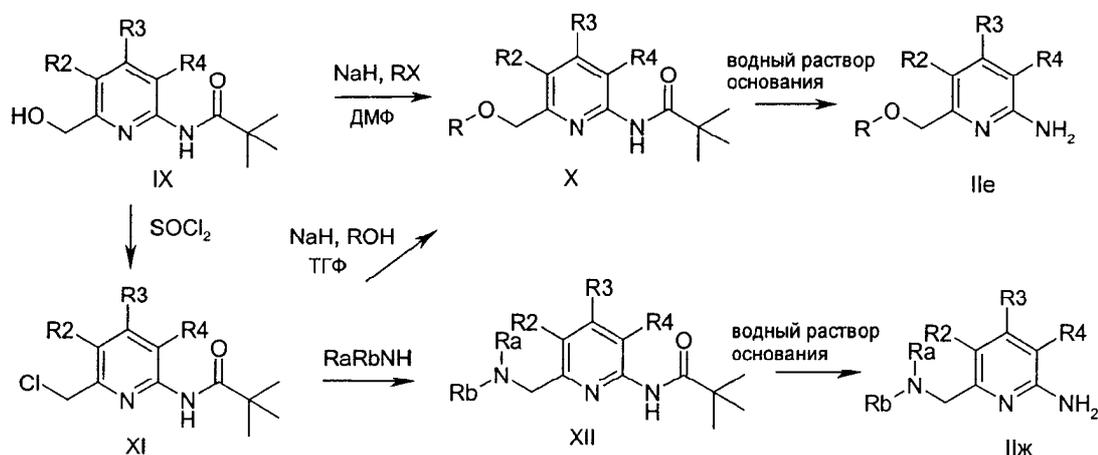
### Схема 3



Соединения формулы IIе, в которых R1 является алкоксиметилем, гетероциклилалкоксиметилем, циклоалкилалкоксиалкилом, арилалкоксиметилем, арилоксиметилем, галоидалкоксиметилем и им подобными, могут быть получены согласно схеме 4 исходя из соединений формулы IX. Соответственно, депротонирование соединений IX с помощью NaN в ТГФ и их последующее взаимодействие с алкил-, арилалкил- или

гетероциклизалкилгалогенидом и им подобными приводит к соединениям формулы X. В результате гидролиза с помощью основания, такого как Zn. водный раствор NaOH, при повышенной температуре получают соединения формулы IIe. Арилоксиметильные аналоги получают исходя из соединений X с помощью реакции Мицунобу. Альтернативно, промежуточные соединения формулы X могут быть получены исходя из соединений XI посредством взаимодействия с соответствующим спиртом ROH в присутствии основания, такого как NaN, и ТГФ в качестве растворителя. Соединения формулы XI получают исходя из соединений IX посредством взаимодействия с хлористым тионилем. Соединения формулы IIж, в которых R1 является аминотимом и ему подобными группами, могут быть получены исходя из соединений XI в результате взаимодействия с соответствующим амином в ацетоне в качестве растворителя в присутствии KНСО<sub>3</sub> в качестве основания, а также каталитических количеств иодида калия, что приводит к соединениям XII, которые могут быть впоследствии подвергнуты снятию защиты с целью получения соединений IIж. Промежуточные соединения, присутствующие на схеме 4, могут также быть преобразованы в дальнейшие высшие гомологи, как это было упомянуто выше и как это известно специалистам в соответствующей области.

Схема 4



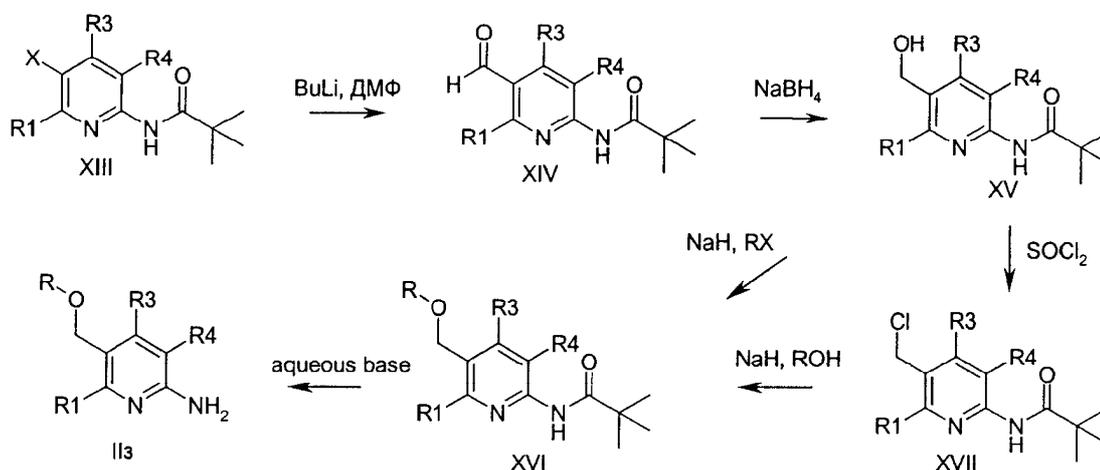
R обозначает, например, алкил, галоидалкил, гетероциклизалкил или арилалкил

(Ra)(Rb)N- обозначает аминогруппу, как она определена выше

Соединения формулы IIз, в которых R2 является циклоалкилоксиметилом, аллоксиметилом, арилаллоксиметилом, галоидаллоксиметилом, могут быть

получены согласно схеме 5 исходя из соединений формулы XIII посредством обмена галоида на литий с помощью бутиллития, взаимодействия с ДМФ, приводящего к соединениям XIV, и последующего восстановления с помощью  $\text{NaBH}_4$ , с целью получения соединений XV. После этого проводят реакции функционализации по аналогии с обсуждавшимися выше последовательностями реакций, либо посредством взаимодействия соединений XV с соответствующими алкилгалогенидами в присутствии  $\text{NaH}$ , что приводит к соединениям формулы XVI, либо исходя из соединений XVII посредством взаимодействия с  $\text{ROH}$  и с  $\text{NaH}$ . Соединения XVII могут быть получены исходя из соединений XV с помощью обработки хлористым тионилем. Аналогично вышеописанному, все промежуточные соединения могут быть применены, как это уже обсуждалось выше, для получения дальнейших высших гомологов.

Схема 5

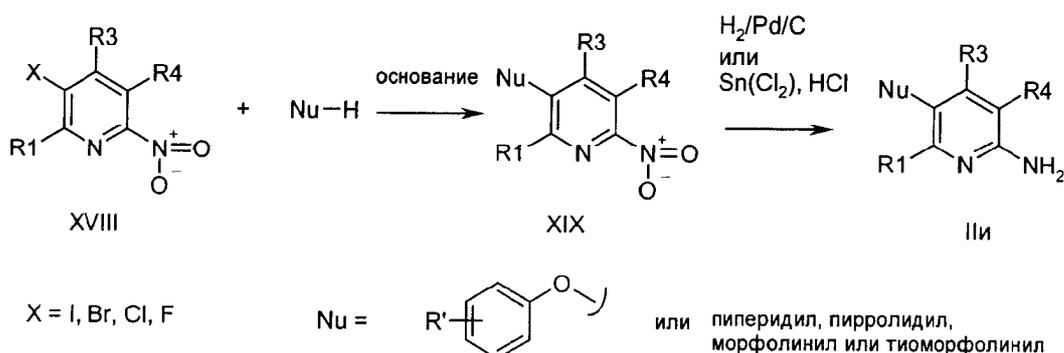


R обозначает, например, алкил, галоидалкил, циклоалкил или арилалкил  
 X обозначает Cl, Br или I

Производные 2-аминопиридина типа II, в которых R2 представлен нуклеофилом Nu, определенным так, как это вкратце указано на схеме 6, например, является фенолом или амином, могут быть получены следующим способом. Соответствующим образом замещенный 5-галоид-2-нитропиридин формулы XVIII обрабатывают соответствующим нуклеофилом, например, фенолом или амином или им подобными, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, карбонат калия или им подобные, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, диметилсульфоксид (ДМСО), ТГФ или сходном с ними, при температурах в пределах от  $0\text{ }^\circ\text{C}$  до  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , что приводит к производным

нитропиридина формулы XIX. Присутствующая в соединении XIX нитрогруппа может быть восстановлена в стандартных восстановительных условиях, таких как каталитическое гидрирование в присутствии подходящего катализатора, такого как Pd, Pt или им подобные, или иные условия, такие как взаимодействие со Sn(II)Cl<sub>2</sub> в присутствии кислоты, такой как HCl, HBr или им подобные, что приводит к искомым производным 2-аминопиридина IIи, которые на последующих реакционных стадиях могут быть подвергнуты обработке, как это вкратце описано на схеме 1, с целью получения сульфамидов формулы Ia и/или I.

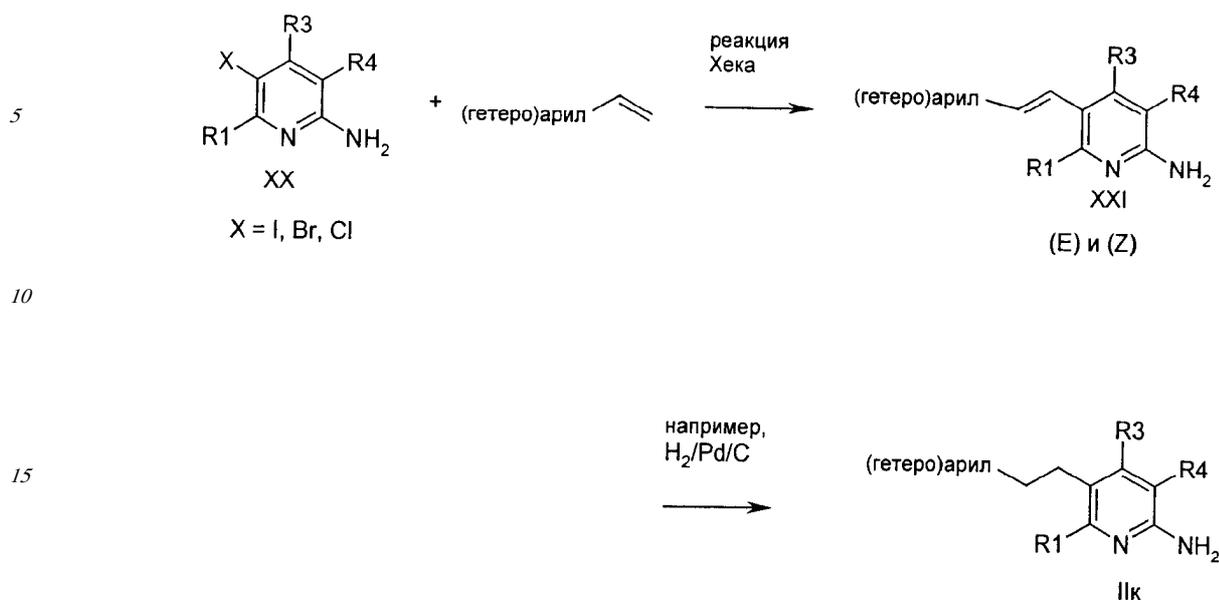
Схема 6



R' обозначает, например, галоид, алкил, аминогруппу или галоидалкил

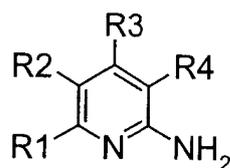
Производные 2-аминопиридина типа IIк, в которых R2 представлен (гетеро)арилэтильной боковой цепью, как это показано на схеме 7, получают следующим способом. Соответствующим образом замещенный 2-амино-5-галоидпиридин формулы XX вводят во взаимодействие по Хеку в присутствии соответствующим образом замещенного стирола или винил(гетеро)ароматического соединения в известных из литературы условиях (см., например, Неск и др., J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 5518) с целью получения промежуточного соединения XXI. Присутствующая в этом веществе двойная связь может быть необязательно восстановлена с использованием условий, таких как каталитическое гидрирование с различными катализаторами, такими как Pd, Pt или им подобные, с целью получения искомым производные 2-аминопиридина IIк, которые могут быть применены на последующих реакционных стадиях, как это вкратце описано на схеме 1, с целью получения соединений формулы Ia и/или I.

## Схема 7

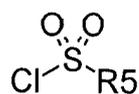


20 Предпочтительным является способ получения соединения согласно формуле I, включающий

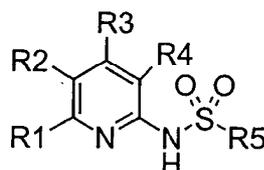
а) взаимодействие соединения согласно формуле



30 в присутствии соединения согласно формуле



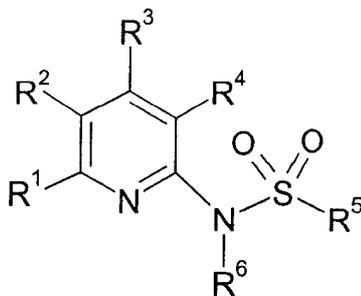
с целью получения соединения формулы



45 и, необязательно,

б) дальнейшее взаимодействие в присутствии соединения формулы R<sup>6</sup>-X с целью получения соединения формулы

50



(I)

в котором  $R^1 - R^6$  определены аналогично вышеописанному, а X является Cl, Br или I. Особенно предпочтительным является вышеуказанное взаимодействие а) в присутствии пиридина или ТГФ и, в особенности, в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия, карбонат натрия, гидрид натрия или триэтиламин. Особенно предпочтительным является вышеуказанное взаимодействие б) в присутствии гидрида натрия, карбоната цезия, карбоната калия, в особенности, в ДМФ или ТГФ. Предпочтительными примерами соединений согласно формуле  $R^6-X$  являются метилиодид и этилбромид.

Предпочтительными промежуточными соединениями являются:

- 6-изопропилпиридин-2-иламин,
- 6-(2-хлорфенил)пиридин-2-иламин,
- 6-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-иламин,
- 6-(3-фторфенил)пиридин-2-иламин,
- 6-(2,3-дифторфенил)пиридин-2-иламин,
- 6-(2,5-дихлорфенил)пиридин-2-иламин,
- 6-(3-хлорфенил)пиридин-2-иламин,
- 6-(2-фторфенил)пиридин-2-иламин,
- 6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-иламин,
- 6-(2-метоксифенил)пиридин-2-иламин,
- 6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-иламин,
- [2,3']бипиридинил-6-иламин,
- 6-этилсульфанилпиридин-2-иламин,
- 1-(6-аминопиридин-2-ил)пентан-2-он,
- метилвый эфир (6-аминопиридин-2-ил)уксусной кислоты,
- 2-(6-аминопиридин-2-ил)-N,N-диэтилацетамид;
- 2-(6-амино-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диэтилацетамид;

6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламин,  
6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламин,  
5 6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-иламин,  
5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламин,  
5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-иламин,  
5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-иламин,  
10 5-(4-фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-иламин,  
5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-иламин,  
6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-иламин,  
15 6-Циклопропилпиридин-2-иламин,  
5-(2-фторэтоксиметил)-6-метилпиридин-2-иламин,  
6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламин,  
20 6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-иламин,  
6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-иламин,  
6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-иламин,  
25 6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-иламин,  
6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-иламин,  
5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-иламин,  
3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-6'-иламин,  
30 6-метил-5-фенилэтилпиридин-2-иламин и  
5-феноксипиридин-2-иламин.

Описанные выше соединения формулы I для применения в качестве  
35 терапевтически активного вещества являются дальнейшим объектом настоящего  
изобретения.

Объектом настоящего изобретения также являются соединения, как они  
40 описаны выше, для изготовления лекарственных средств для профилактики и  
терапии болезней, вызываемых расстройствами, связанными с ферментом 11-  
бета-гидроксистероиддегидрогеназой 1 (11-бета-ГСД1).

45 Аналогично, объектом настоящего изобретения являются  
фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, как оно  
описано выше, и терапевтически инертный носитель.

50 В дальнейшем предпочтительном варианте осуществления настоящего  
изобретения его объектом является применение соединения формулы I, как оно

описано выше, для изготовления лекарственных средств для лечения и профилактики диабета, ожирения, нарушений пищевого поведения, дислипидемии и повышенного давления.

Особенно предпочтительным является применение соединения согласно формуле I, как оно описано выше, для изготовления лекарственных средств для лечения и профилактики диабета типа II.

Еще один объект настоящего изобретения включает соединение согласно формуле I, как оно описано выше, полученное согласно любому из описанных способов.

Также объектом настоящего изобретения является способ лечения и профилактики диабета, ожирения, нарушений пищевого поведения, дислипидемии и повышенного давления, каковой способ включает введение эффективного количества соединения формулы I, как оно описано выше.

Особенно предпочтительным является способ лечения и профилактики диабета типа II, каковой способ включает введение эффективного количества соединения согласно формуле I, как оно описано выше.

#### Методики анализа

#### Временная экспрессия и частичная очистка

Комплементарную ДНК (кДНК), кодирующую человеческий белок 11-бета-ГСД1, клонируют в экспрессионный вектор pcDNA3 (Stratagene). Данный конструктор (подробности см. в Alex Odermatt и др.; J Biol Chem., 1999, т. 274, выпуск 40, 28762-28770) применяют для временной экспрессии белка в клетках почек эмбриона человека НЕК293 (номер Американской коллекции типовых культур (ATCC): CRL-1573, описаны в Graham, F.L., Smiley, J., Russell, W.C., Nairn, R.; (1977)) с помощью липофектамина. Через 48 часов после трансфекции клетки дважды промывают ледяным забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS). К 1 объему клеточной суспензии в PBS добавляют 2 объема ледяного буферного раствора для лизиса (50 мМ Трис, pH 7,5, 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТК), 100 мМ NaCl). Клетки подвергают лизису посредством гомогенизации в гомогенизаторе Поттера (20 ударов пестиком). Получаемый таким образом гомогенат обрабатывают ультразвуком с помощью ультразвукового излучателя с насадкой (10% мощность, 2 × 30 сек.) и делают прозрачным посредством центрифугирования на малой скорости (10 мин.

5 × 9000g, 4°C). Фракцию микросом собирают посредством центрифугирования на  
высокой скорости (60 мин. × 110000g). Получаемую таким образом гранулу  
заноно суспендируют в буферном растворе для хранения (20 мМ Трис, рН 7,5, 1  
5 мМ ЭДТК, 10% глицерина) и повторяют центрифугирования. Получаемую после  
этого гранулу, содержащую фракцию микросом, заново переводят в буферный  
10 раствор для хранения и содержат аликвоты в замороженном состоянии в жидком  
азоте до использования.

#### Создание устойчивых клеточных линий, экспрессирующих 11-бета-ГСД1

15 Конструкт, аналогичный применяемому для временной экспрессии  
человеческой 11-бета-ГСД1, применяют также для создания клеточных линий,  
устойчиво экспрессирующих белок. Вкратце, клетки (НЕК293) трансфицируют  
конструктом 11-бета-ГСД1 с помощью реагента липофектамина (Gibco BRL)  
20 согласно инструкции производителя. Через двое суток после трансфекции  
инициируют отбор с помощью генетицина (0,8 мг/мл) и выделяют несколько  
устойчивых клонов. Один из клонов в дальнейшем применяют для  
25 фармакологической характеристики.

#### Анализ микросом

30 Микросомы, выделенные из клеток НЕК293, временно экспрессирующих  
человеческую 11-бета-ГСД1 (подробности см. выше) инкубируют в буферном  
растворе для анализа (100 мМ NaCl, 1мМ ЭДТК, 1мМ  
этиленбис(оксиэтиленнитрило)тетрауксусной кислоты (ЭГТК), 1мМ MgCl, 250  
35 мМ сахарозы, 20 мМ Трис, рН 7,4, 50-200 нМ кортизона и 1 мМ НАДФ-Н)  
совместно с различными концентрациями испытуемых соединений. После 60  
минут инкубирования при температуре 37°C анализ останавливают путем  
нагревания до температуры 80°C (5 минут) и добавления ингибитора  
40 карбеноксолона (1 мкМ). Количество выработанного в ходе данного анализа  
кортизола определяют с помощью коммерчески доступного набора для  
определения кортизола на базе ферментного иммуноанализа ELISA  
45 (распространяемого Assay Design, Inc.). Ингибиторы характеризуют величинами  
их концентрации, обеспечивающей пятидесятипроцентное ингибирование  
(IC50), например, концентрации, при которой выработка кортизола снижается на  
50%.

В данном испытании предпочтительные соединения, как они описаны выше, демонстрируют величины IC<sub>50</sub> менее 1000 нМ, более предпочтительные соединения демонстрируют величины IC<sub>50</sub> менее 100 нМ. Наиболее предпочтительные соединения демонстрируют величины IC<sub>50</sub> менее 10 нМ.

#### Клеточный анализ

С целью измерения воздействия ингибитора в интактных клетках, клетки НЕК293, устойчиво экспрессирующие человеческую 11-бета-ГСД1 (см. выше), культивируют в 96-ячеечных планшетах в модифицированной Дюльбекко среде Игла (DMEM). Сначала к клеткам добавляют ингибитор, а через 60 минут – кортизон. После инкубации в течение 60 минут при температуре 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, часть среды удаляют и измеряют степень преобразования кортизона в кортизол с помощью коммерчески доступного набора ELISA (распространяемого Assay Design, Inc.).

Результаты, полученные в анализе микросом для характерных соединений по настоящему изобретению в качестве испытуемых соединений, представлены в нижеследующей таблице.

Соединение	<i>h</i> 11-бета-ГСД 1 IC <sub>50</sub> (нМ)
Пример 105	16
Пример 186	5

Соединения, как они описаны выше, демонстрируют величины IC<sub>50</sub> менее 1000 нМ, предпочтительные соединения демонстрируют величины IC<sub>50</sub> менее 100 нМ. Более предпочтительные соединения демонстрируют величины IC<sub>50</sub> менее 10 нМ. Данные результаты получены с помощью вышеописанного испытания.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры могут быть применены в качестве лекарственных средств (например, в форме фармацевтических препаратов). Фармацевтические препараты могут вводиться внутренне, как то перорально (например, в форме таблеток, покрытых таблеток, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), интраназально (например, в форме аэрозолей для носа) или перректально (например, в форме суппозиториев). Однако введение может также

быть осуществлено парэнтерально, как то внутримышечно или внутривенно (например, в форме растворов для инъекций).

5 Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры могут быть объединены с фармацевтически инертными неорганическими или органическими адьювантами для изготовления таблеток, покрытых  
10 таблеток, драже и твердых желатиновых капсул. В качестве подобных адьювантов для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул могут, например, применяться лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.п.

15 Подходящими адьювантами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые вещества и жидкие полиолы и т.п.

20 Подходящими адьювантами для изготовления растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.п.

25 Подходящими адьювантами для растворов для инъекций являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п.

30 Подходящими адьювантами для суппозиторий являются, например, природные или гидрогенизированные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.п.

35 Помимо этого, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, агенты для повышения вязкости, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для варьирования осмотического давления, буферы, маскирующие агенты и антиоксиданты. Они также могут содержать и иные терапевтически ценные соединения.

40 Согласно настоящему изобретению, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться для профилактики и лечения артрита, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, почечной  
45 недостаточности и, в особенности, нарушений пищевого поведения и ожирения. Дозировка может варьироваться в широких пределах и должна, безусловно, быть приспособлена к индивидуальным требованиям в каждом конкретном случае. Как правило, в случае перорального введения подходящей должна являться  
50 суточная дозировка приблизительно от 0,1 мг до 20 мг на килограмм массы тела,

предпочтительно, приблизительно от 0,5 мг до 4 мг на килограмм массы тела (например, около 300 мг на пациента), разделенная на, предпочтительно, 1-3 отдельные дозы, которые могут состоять, например, из одинакового количества лекарства. Должно быть, однако, ясно, что указанный выше верхний предел может быть превзойден, при наличии соответствующих к тому показаний.

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано примерами, которые не носят ограничивающего характера.

Примеры 1-5, 8, 11-14, 16 и 17 включены в связанных с получением целях и не входят в объем п. 1 формулы изобретения.

#### Примеры

##### Пример 1: (6-Метилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфокислоты

Растворяют 6-метилпиридин-2-иламин (1 г) и хлорангирида 2-нафталинсульфокислоты (2,3 г) в пиридине (5 мл) и оставляют получаемую таким образом смесь перемешиваться при комнатной температуре (КТ) в течение 12 часов. После концентрирования под вакуумом остаток переводят в этилацетат, промывают раствор 1н. водным раствором HCl и насыщенным соляным раствором, затем высушивают над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (гептан/этилацетат 5:1), что приводит к искомому продукту, (6-метилпиридин-2-ил)амиду нафталин-2-сульфокислоты в виде пены белого цвета (2,18 г). Масс-спектр с ионизацией распылением в электрическом поле в режиме отрицательных ионов (МС-ИРЭП(-)): 297,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

##### Пример 2: N-(6-Метилпиридин-2-ил)-4-нитробензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метилпиридин-2-иламина и хлорангиридаа 4-нитробензолсульфокислоты в виде твердого вещества желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 292,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

##### Пример 3: N-[4-(6-Метилпиридин-2-илсульфамоил)фенил]ацетамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метилпиридин-2-иламина и хлорангиридаа 4-ацетамидобензолсульфокислоты в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИРЭП(-): 304,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

##### Пример 4: 3-Хлор-2-метил-N-(6-метилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метилпиридин-2-иламина (0,108 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (0,259 г) в виде кристаллического твердого вещества грязно-белого цвета (0,24 г). МС-ИРЭП(-): 295,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 5: (6-Метилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфоокислоты

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метилпиридин-2-иламина (0,108 г) и хлорангидрида бифенил-4-сульфоокислоты (0,278 г) в виде кристаллического твердого вещества грязно-белого цвета (0,157 г). МС-ИРЭП(-): 323,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

15 Пример 6: 3-Хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

20 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-этилпиридин-2-иламина (0,25 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (0,5 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,13 г). МС-ИРЭП(-): 309,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 7: (6-Этилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфоокислоты

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-этилпиридин-2-иламина (0,25 г) и хлорангидрида бифенил-4-сульфоокислоты (0,57 г) в виде пены белого цвета (0,156 г). МС-ИРЭП(-): 337,1 ([M-H]<sup>-</sup>)

30 Пример 8: 5-Фтор-2-метил-N-(6-метилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метилпиридин-2-иламина (0,2 г) и хлорангидрида бифенил-4-сульфоокислоты (0,42 г) в виде твердого вещества желтого цвета (0,132 г). МС-ИРЭП(-): 278,9 ([M-H]<sup>-</sup>).

40 Пример 9: (6-Пропилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфоокислоты

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-пропилпиридин-2-иламина (0,2 г) и хлорангидрида бифенил-4-сульфоокислоты (0,408 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,132 г). МС-ИРЭП(-): 351,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 10: 3-Хлор-2-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-пропилпиридин-2-иламина (0,2 г) и хлорангидрида 3-

хлор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,386 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,34 г). МС-ИРЭП(-): 323,2 ([М-Н]).

5 Пример 11: 3-Хлор-N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 4,6-диметилпиридин-2-иламина и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 309,1 ([М-Н]).

Пример 12: (4,6-Диметилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфоукислоты

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 4,6-диметилпиридин-2-иламина и хлорангидрида бифенил-4-сульфоукислоты в виде аморфного твердого вещества белого цвета. МС-ИРЭП(-): 337,0 ([М-Н]).

20 Пример 13: N-(3-Бром-6-метилпиридин-2-ил)-3-хлор-2-метилбензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 3-бром-6-метилпиридин-2-иламин (0,2 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,265 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,351 г). МС-ИРЭП(-): 372,9 ([М-Н]).

30 Пример 14: (3-Бром-6-метилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфоукислоты

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 3-бром-6-метилпиридин-2-иламина (0,2 г) и бифенил-4-сульфоукислоты хлорангидрида (0,297 г) в виде пены белого цвета (0,307 г). МС-ИРЭП(-): 401,2 ([М-Н]).

Пример 15: (6-Пропилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфоукислоты

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-пропилпиридин-2-иламина (0,2 г) и хлорангидрида нафталин-2-сульфоукислоты (0,366 г) в виде пены белого цвета (0,392 г). МС-ИРЭП(-): 325,2 ([М-Н]).

45 Пример 16: (6-Метилпиридин-2-ил)амид 4'-хлорбифенил-4-сульфоукислоты

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метилпиридин-2-иламина (0,22 г) и хлорангидрида 4'-

хлорбифенил-4-сульфоокислоты (0,622 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,074 г). МС-ИРЭП(-): 357,2 ([М-Н]).

5 Пример 17: (6-Метилпиридин-2-ил)амид 4'-фторбифенил-4-сульфоокислоты

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метилпиридин-2-иламина (0,4 г) и хлорангидрида 4'-фторбифенил-4-сульфоокислоты (1 г) в виде пены белого цвета (0,779 г). МС-ИРЭП(-): 341,1 ([М-Н]).

15 Пример 18: 3,4-Дихлор-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-пропилпиридин-2-иламина (0,15 г) и хлорангидрида 3,4-дихлорбензолсульфоокислоты (0,27 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,199 г). МС-ИРЭП(-): 342,9 ([М-Н]).

20 Пример 19: 2,5-Дифтор-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-пропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 2,5-дифторбензолсульфоокислоты (0,17 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,114 г). МС-ИРЭП(-): 311,0 ([М-Н]).

30 Пример 20: 2,4-Дихлор-6-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-пропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфоокислоты (0,191 г) в виде маслянистого вещества светло-коричневого цвета (0,039 г). МС-ИРЭП(-): 357,1 ([М-Н]).

40 Пример 21: (6-Пропилпиридин-2-ил)амид 5-хлорнафталин-2-сульфоокислоты

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-пропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 5-хлорнафталин-2-сульфоокислоты (0,191 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,047 г). МС-ИРЭП(-): 359,0 ([М-Н]).

50 Пример 22: 3,4-Диметокси-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-пропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 3,4-

диметоксибензолсульфо кислоты (0,174 г) в виде бесцветного маслянистого вещества (0,043 г). МС-ИРЭП(-): 335,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 23: 4,5-Дихлор-2-фтор-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-пропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 4,5-дихлор-2-фторбензолсульфо кислоты (0,213 г) в виде бесцветного маслянистого вещества (0,176 г). МС-ИРЭП: 363,1 (MН<sup>+</sup>).

Пример 24: 2,4-Дихлор-5-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-пропилпиридин-2-иламин (0,1 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-5-метилбензолсульфо кислоты (0,194 г) в виде аморфного твердого вещества светло-желтого цвета (0,194 г). МС-ИРЭП(-): 357,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 25: (6-Пропилпиридин-2-ил)амид пиперидин-1-сульфо кислоты

Раствор 6-пропилпиридин-2-иламина (0,2 г) и хлорангидрида пиперидин-1-сульфо кислоты (0,296 г, Bull. Soc. Chim. Fr.; 1936, 2143) в пиридине (7 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 15 часов. После концентрирования реакционной смеси под вакуумом остаток переводят в этилацетат, затем промывают раствор 1 н. водным раствором HCl и насыщенным соляным раствором, высушивают над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток подвергают очистке на силикагелевой колонке, используя смесь этилацетат/толуол (от 9:1 к 1:1) в качестве элюента. Объединение очищенных фракций и концентрирование под вакуумом приводят к искомому (6-пропилпиридин-2-ил)амиду пиперидин-1-сульфо кислоты (0,133 г) в виде бесцветного аморфного твердого вещества. МС-ИРЭП(-): 282,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 26: 3-Хлор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-Изопропилпиридин-2-иламин

Растворяют 2-амино-6-бромпиридин (2 г) в диоксане (50 мл) и добавляют при температуре 0° С в атмосфере аргона сначала 1,3-бис(дифенилфосфино)-пропанникель(II)хлорида (0,627 г), а затем диизопропилцинк (23,12 мл 1М раствора в толуоле через шприц в течение 30 минут). Смесь оставляют кипеть с обратным холодильником в течение 15 часов и выливают в 2-пропанол, после чего концентрируют раствор под вакуумом. Остаток распределяют между

фазами этилацетата и насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , слои разделяют, высушивают органический слой над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (хлористый метилен / метанол 95:5), что приводит к 6-изопропилпиридин-2-иламину в виде маслянистого вещества светло-коричневого цвета (0,48 г). Масс-спектрометрия электронного удара (МС-ЭУ): 136,1 ( $\text{M}^+$ ).

Стадия Б: 3-Хлор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-изопропилпиридин-2-иламина (0,1 г), и хлорангидрида 3-хлор-4-метилбензолсульфокислоты (0,182 г) в виде твердого вещества белого цвета (30 мг). МС-ИРЭП(-): 324,1 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Пример 27: 2,5-Дифтор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-изопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 2,5-дифторбензолсульфокислоты (0,172 г) в виде бесцветной пены (20 мг). МС-ИРЭП(-): 311,1 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Пример 28: N-(6-Изопропилпиридин-2-ил)-4-(4-трифторметилфенокси)бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-изопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 4-(4-трифторметилфенокси)бензолсульфокислоты (0,272 г) в виде бесцветного аморфного твердого вещества (31 мг). МС-ИРЭП(-): 435,1 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Пример 29: 2,4-Дихлор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-5-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-изопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-5-метилбензолсульфокислоты (0,194 г) в виде аморфного твердого вещества светло-желтого цвета (35 мг). МС-ИРЭП(-): 357,2 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Пример 30: N-(6-Изопропилпиридин-2-ил)-4-метансульфонилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-изопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида

4-метилсульфонилбензолсульфоукислоты (0,206 г) в виде пены белого цвета (46,8 мг). МС-ИРЭП(-): 353,1 ([М-Н]).

5 Пример 31: N-(6-Изопропилпиридин-2-ил)-4-трифторметоксибензолсульфамид

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-изопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 4-(трифторметокси)бензолсульфоукислоты (0,21 г) в виде бесцветного аморфного твердого вещества (40 мг). МС-ИРЭП(-): 359,0 ([М-Н]).

15 Пример 32: (6-Изопропилпиридин-2-ил)амид 2-(2,2,2-трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфоукислоты

20 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-изопропилпиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 2-(2,2,2-трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфоукислоты (0,212 г) в виде пены белого цвета (35,2 мг). МС-ИРЭП(-): 426,2 ([М-Н]).

25 Пример 33: N-(6-Изопропилпиридин-2-ил)-3-(4-трифторметилфеноксид)бензолсульфамид

30 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-изопропилпиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 3-(4-трифторметилфеноксид)бензолсульфоукислоты (0,218 г) в виде аморфного твердого вещества светло-желтого цвета (37 мг). МС-ИРЭП(-): 435,1 ([М-Н]).

35 Пример 34: (6-Изопропилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфоукислоты

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-изопропилпиридин-2-иламина (0,07 г) и хлорангидрида нафталин-2-сульфоукислоты (0,128 г) в виде аморфного твердого вещества светло-желтого цвета (51 мг). МС-ИРЭП(-): 325,2 ([М-Н]).

45 Пример 35: N-(6-Изопропилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-изопропилпиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфоукислоты (0,119 г) в виде бесцветного аморфного твердого вещества (38,3 мг). МС-ИРЭП(-): 343,0 ([М-Н]).

Пример 36: N-[6-(2-Хлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-(2-Хлорфенил)пиридин-2-иламин

5 Растворяют 2-амино-6-бромпиридин (1 г) и 2-хлорфенилбороновую кислоту (1,039 г) в смеси толуол/этанол (30 мл/3 мл) и обрабатывают при КТ в атмосфере аргона 2н. водным раствором карбоната натрия (6,13 мл). Смесь перемешивают в течение 30 минут при КТ, а затем обрабатывают тетраakis(трифенилфосфин)-палладием(0) (0,267 г) и кипятя с обратным холодильником в течение 24 часов. После этого смесь охлаждают до КТ, распределяют между фазами этилацетата и 10 воды, слои разделяют, высушивают органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют его и выпаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (гептан/этилацетат 4:1), что приводит к 6-(2-хлорфенил)пиридин-2-иламину в 20 виде твердого вещества белого цвета (0,632 г). МС-ЭУ: 204 (M<sup>+</sup>).

Стадия Б: N-[6-(2-Хлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-хлорфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г), и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфо кислоты (0,112 г) в виде твердого 30 вещества белого цвета (89,3 мг). МС-ИРЭП(-): 375,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 37: 3-Хлор-N-[6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-хлорфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфо кислоты (0,12 г) в виде пены грязно-белого цвета (129 мг). МС-ИРЭП(-): 390,9 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 38: [6-(2-Хлорфенил)пиридин-2-ил]амид бифенил-4-сульфо кислоты

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-хлорфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида бифенил-4-сульфо кислоты (0,136 г) в виде пены белого цвета (126 мг). МС-ИРЭП(-): 419,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 39: 3-Хлор-N-[6-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

50

Стадия А: 6-(2,4-Дифторфенил)пиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на  
 5 стадии А примера 36, исходя из 2-амино-6-бромпиридина (1 г) и 2,4-  
 дифторфенилбороновой кислоты (1.05 г) в виде твердого вещества желтого  
 цвета (1,26 г). МС-ИРЭП: 207,2 (МН<sup>+</sup>).

10 Стадия Б: 3-Хлор-N-[6-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил]-2-  
 метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному  
 в примере 1, исходя из 6-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и  
 15 хлорангирида 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (0,12 г) в виде твердого  
 вещества белого цвета (0,132 г). МС-ИРЭП(-): 392,9 ([М-Н]<sup>+</sup>).

20 Пример 40: 3-Хлор-N-[6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-  
 метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-(3-Фторфенил)пиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному  
 25 на стадии А примера 36, исходя из 2-амино-6-бромпиридина (0,75 г) и 3-  
 фторфенилбороновой кислоты (0,7 г) в виде маслянистого вещества желтого  
 цвета (0,81 г). МС-ИРЭП: 189,3 (МН<sup>+</sup>).

30 Стадия Б: 3-Хлор-N-[6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-  
 метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному  
 35 в примере 1, исходя из 6-(3-фторфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г), и  
 хлорангирида 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (0,132 г) в виде твердого  
 вещества белого цвета (0,144 г). МС-ИРЭП(-): 375,1 ([М-Н]<sup>+</sup>).

40 Пример 41: 3-Хлор-N-[6-(2,3-дифторфенил)пиридин-2-ил]-2-  
 метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-(2,3-Дифторфенил)пиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному  
 45 на стадии А примера 36, исходя из 2-амино-6-бромпиридина (0,75 г) и 2,3-  
 дифторфенилбороновой кислоты (0,787 г) в виде твердого вещества желтого  
 цвета (0,84 г). МС-ИРЭП: 207,2 (МН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 3-Хлор-N-[6-(2,3-дифторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2,3-дифторфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,12 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,115 г). МС-ИРЭП(-): 392,9 ([M-H]<sup>-</sup>).

10 Пример 42: 3-Хлор-N-[6-(2,5-дихлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-(2,5-Дихлорфенил)пиридин-2-иламин

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 36, исходя из 2-амино-6-бромпиридина (0,75 г) и 2,5-дихлорфенилбороновой кислоты (0,951 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,87 г). МС-ИРЭП: 239,1 (MН<sup>+</sup>).

20 Стадия Б: 3-Хлор-N-[6-(2,5-дихлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2,5-дихлорфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,104 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,094 г). МС-ИРЭП(-): 425,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

30 Пример 43: N-[6-(2,5-Дихлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2,5-дихлорфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,096 г) в виде твердого вещества белого цвета (142 мг). МС-ИРЭП(-): 409,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

40 Пример 44: 3-Хлор-N-[6-(3-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-(3-Хлорфенил)пиридин-2-иламин

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 36, исходя из 2-амино-6-бромпиридина (0,75 г) и 3-хлорфенилбороновой кислоты (0,75 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,87 г). МС-ИРЭП: 205,1 (MН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 3-Хлор-N-[6-(3-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(3-хлорфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,12 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,132 г). МС-ИРЭП(-): 391,0 ([М-Н]<sup>+</sup>).

10 Пример 45: N-[6-(3-Хлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(3-хлорфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,112 г) в виде твердого вещества белого цвета (172 мг). МС-ИРЭП(-): 375,2 ([М-Н]<sup>+</sup>).

20 Пример 46: 3-Хлор-N-[6-(2-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-(2-Фторфенил)пиридин-2-иламин

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 36, исходя из 2-амино-6-бромпиридина (0,75 г) и 2-фторфенилбороновой кислоты (0,7 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,789 г). МС-ИРЭП: 189,2 (МН<sup>+</sup>).

30 Стадия Б: 3-Хлор-N-[6-(2-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-фторфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,132 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,135 г). МС-ИРЭП(-): 375,2 ([М-Н]<sup>+</sup>).

40 Пример 47: 5-Фтор-N-[6-(2-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-фторфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,12 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,19 г). МС-ИРЭП(-): 359,0 ([М-Н]<sup>+</sup>).

50

Пример 48: 3-Хлор-2-метил-N-[6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Стадия А: 6-(2-Трифторметилфенил)пиридин-2-иламин

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 36, исходя из 2-амино-6-бромпиридина (0,7 г) и 2-(трифторметил)фенилбороновой кислоты (0,884 г) в виде твердого вещества желтого цвета (0,35 г). МС-ИРЭП: 239,2 (МН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 3-Хлор-2-метил-N-[6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,086 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,08 г). МС-ИРЭП(-): 425,1 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 49: 5-Фтор-2-метил-N-[6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфокислоты (0,088 г) в виде аморфного твердого вещества светло-коричневого цвета (0,139 г). МС-ИРЭП(-): 409,1 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 50: N-[6-(2-Хлорфенил)пиридин-2-ил]-2,5-дифторбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-хлорфенил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 2,5-дифторбензолсульфокислоты (0,09 г) в виде пены белого цвета (0,127 г). МС-ИРЭП(-): 379,0 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 51: N-[6-(2-Хлорфенил)пиридин-2-ил]-2-трифторметилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-хлорфенил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 2-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,105 г) в виде аморфного твердого вещества светло-желтого цвета (0,167 г). МС-ИРЭП(-): 50 411,0 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 52: 3-Хлор-N-[6-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-(2-Метоксифенил)пиридин-2-иламин

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 36, исходя из 2-амино-6-бромпиридина (0,75 г) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (0,758 г) в виде кристаллического твердого  
10 вещества желтого цвета (0,76 г). МС-ИРЭП: 201,1 (МН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 3-Хлор-N-[6-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-метоксифенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангирида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,102 г) в виде  
20 бесцветного маслянистого вещества (0,091 г). МС-ИРЭП(-): 387,1 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 53: 3-Хлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-(4-Фтор-2-метилфенил)пиридин-2-иламин

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 36, исходя из 2-амино-6-бромпиридина (0,75 г) и 4-фтор-2-метилфенилбороновой кислоты (0,767 г) в виде твердого вещества желтого цвета  
30 (0,828 г). МС-ИРЭП: 203,1 (МН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 3-Хлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангирида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,101 г) в виде твердого  
40 вещества белого цвета (0,097 г). МС-ИРЭП(-): 389,0 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 54: 5-Фтор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангирида 5-фтор-2-метилбензолсульфокислоты (0,103 г) в виде  
50 бесцветного маслянистого вещества (0,101 г). МС-ИРЭП(-): 373,1 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 55: N-[2,3']Бипиридинил-6-ил-3-хлор-2-метилбензолсульфамидСтадия А: [2,3']Бипиридинил-6-иламин

5 Данное вещество получают с помощью сочетания по Стилле исходя из 2-амино-6-бромпиридина (0,75 г), 3-трибутилстаннанилпиридина (4,787 г),  
10 тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,55 г) в ДМФ (5 мл) в качестве растворителя посредством нагревания смеси в атмосфере аргона при температуре 100°C в течение 16 часов, последующей обработки, аналогичной описанной на стадии А примера 36, и выделения [2,3']бипиридинил-6-иламина с  
15 помощью флэш-хроматографии (гептан/этилацетат 1:4, а затем хлористый метилен / метанол 95:5) в виде аморфного твердого вещества желтого цвета (0,179 г). МС-ИРЭП: 172,1 (МН<sup>+</sup>).

Стадия Б: N-[2,3']Бипиридинил-6-ил-3-хлор-2-метилбензолсульфамид

20 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из [2,3']бипиридинил-6-иламина (0,07 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (0,101 г) в виде твердого вещества желтого  
25 цвета (5,5 мг). МС-ИРЭП(-): 358,0 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 56: 2,5-Дифтор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

30 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 2,5-дифторбензолсульфоокислоты (0,105 г) в виде твердого  
35 вещества оранжевого цвета (0,052 г). МС-ИРЭП(-): 377,2 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 57: 2,4-Дихлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфоокислоты (0,128 г) в виде  
45 твердого вещества белого цвета (0,118 г). МС-ИРЭП(-): 422,9 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 58: 3,4-Дихлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-иламина (0,1 г) и

хлорангидрида 3,4-дихлорбензолсульфокислоты (0,121 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,182 г). МС-ИРЭП(-): 409,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 59: 3-Хлор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксипиридин-2-иламина (0,25 г, Bernstein, J. Amer. Chem Soc., 69, 1947, 1147) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,495 г) в качестве кристаллического твердого вещества пурпурного цвета (0,38 г). МС-ИРЭП(-): 311,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 60: (6-Метоксипиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфокислоты

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксипиридин-2-иламина (0,25 г) и хлорангидрида бифенил-4-сульфокислоты (0,5 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,41 г). МС-ИРЭП(-): 339,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 61: 5-Фтор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксипиридин-2-иламина (0,25 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфокислоты (0,45 г) в виде кристаллического твердого вещества красного цвета (0,38 г). МС-ИРЭП(-): 295,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 62: (6-Метоксипиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфокислоты

30 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксипиридин-2-иламина (0,25 г) и хлорангидрида нафталин-2-сульфокислоты (0,49 г) в виде воскообразного твердого вещества светло-красного цвета (0,5 г). МС-ИРЭП(-): 312,9 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 63: 3-Хлор-N-(6-этоксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-этоксипиридин-2-иламина (0,4 г, Vijlsma, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 75, 1956, 1187) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,7 г) в виде кристаллического твердого вещества светло-коричневого цвета (0,6 г). МС-ИРЭП(-): 325,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 64: (6-Этоксипиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфокислоты

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-этоксипиридин-2-иламина (0,4 г) и хлорангидрида

бифенил-4-сульфоокислоты (0,74 г) в виде вязкого маслянистого вещества светло-коричневого цвета (1 г). МС-ИРЭП(-): 353,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 65: (6-Этоксипиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфоокислоты

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-этоксипиридин-2-иламина (0,4 г) и хлорангидрида нафталин-2-сульфоокислоты (0,7 г) в виде кристаллического твердого вещества  
10 светло-коричневого цвета (0,7 г). МС-ИРЭП(-): 327,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 66: 3-Хлор-N-(6-этилсульфанилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-Этилсульфанилпиридин-2-иламин

15 Растворяют 2-амино-6-бромпиридин (0,88 г) и этантиолат натрия (0,46 г) в ДМФ (10 мл), перемешивают при КТ в течение 20 часов, а затем при  
20 температуре 60°C в течение еще 20 часов с целью завершения реакции по данным анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Смесь концентрируют под вакуумом, распределяют между фазами  
25 этилацетата и воды, слои разделяют, органический слой высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют его и выпаривают, что приводит к 6-этилсульфанилпиридин-2-иламину в виде маслянистого вещества коричневого цвета (1,6 г),  
30 непосредственно используемому на следующей стадии реакции.

Стадия Б: N-[6-(2-Хлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-этилсульфанилпиридин-2-иламина (0,44 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (0,7 г) в виде вязкого  
40 маслянистого вещества светло-коричневого цвета (0,7 г). МС-ИРЭП(-): 341,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 67: (6-Этилсульфанилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфоокислоты

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-этилсульфанилпиридин-2-иламина (0,44 г) и хлорангидрида бифенил-4-сульфоокислоты (0,78 г) в виде вязкого маслянистого  
50 вещества светло-коричневого цвета (0,53 г). МС-ИРЭП(-): 369,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 68: (6-Этилсульфанилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфо кислоты

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-этилсульфанилпиридин-2-иламина (0,44 г) и хлорангидрида нафталин-2-сульфо кислоты (0,7 г) в виде вязкого маслянистого вещества светло-коричневого цвета (1 г). МС-ИРЭП(-): 342,9 ([M-H]<sup>-</sup>).

10 Пример 69: (6-Этансульфонилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфо кислоты

15 Раствор (6-этилсульфанилпиридин-2-ил)амида нафталин-2-сульфо кислоты (0,15 г, продукт примера 68) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) Обрабатывают по каплям при КТ 3-хлорпероксибензойной кислотой (0,15 г) в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и перемешивают в течение 2 часов при КТ. После этого реакционную смесь промывают  
20 разбавленным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и водой, затем высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (толуол/этилацетат 1:1), что приводит к (6-  
25 этансульфонилпиридин-2-ил)амиду нафталин-2-сульфо кислоты в виде пены белого цвета (60 мг). МС-ИРЭП(-): 375,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

30 Пример 70: 3-Хлор-2-метил-N-[6-(2-оксопентил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Стадия А: 1-(6-Аминопиридин-2-ил)пентан-2-он

35 Охлаждают 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(6-метилпиридин-2-ил)дисилазан (1 г, Engelhardt, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1990, 89) в ТГФ (20 мл) в атмосфере аргона до температуры -20°C и обрабатывают по каплям при температуре -20°C 4,95 мл 1,6 М раствора *n*-бутиллития в гексане в течение 1 часа. Затем раствор перемешивают в течение 1 часа при температуре -20°C, добавляют *n*-  
40 бутиронитрил (0,301 г) и дают смеси нагреться до КТ. После этого ее обрабатывают 1,25н. раствором HCl в метаноле (6,34 мл) и перемешивают в течение 30 минут при КТ. Затем смесь выливают в воду (pH 1), экстрагируют  
45 этилацетатом, удаляют экстракт, водный слой доводят до pH 8 с помощью твердого KHSO<sub>3</sub> и дважды экстрагируют этилацетатом. Слои разделяют, органический слой высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают, что  
50 приводит к 1-(6-аминопиридин-2-ил)пентан-2-ону в виде вязкого маслянистого

вещества желтого цвета (0,34 г), которое используют без дополнительной очистки на следующей стадии. МС-ЭУ: 179,2 (M<sup>+</sup>).

5 Стадия Б: 3-Хлор-2-метил-N-[6-(2-оксопентил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

10 Обрабатывают 1-(6-аминопиридин-2-ил)пентан-2-он (0,15 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) при КТ 4-диметиламинопиридином (0,103 г) и хлорангидридом 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (0,208 г) и перемешивают при КТ в течение 16 часов. Смесь распределяют между фазами холодного разбавленного водного раствора HCl и этилацетата, слои разделяют, и дважды экстрагируют органический слой этилацетатом. Объединенные органические слои 15 высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают. С помощью флэш-хроматографии (гептан/этилацетат 1:1) из остатка выделяют виниловый эфир сульфокислоты, а именно 1-[1-[6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]мет-(Z)-илиден]бутиловый эфир 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (23 мг), в виде аморфного твердого вещества 20 грязно-белого цвета (27 мг). МС-ИРЭП(-): 552,8 ([M-H]<sup>-</sup>).

25 Данное вещество гидролизуют до искомого продукта следующим способом: 20 мг вышеуказанного вещества в метаноле (3 мл) обрабатывают 0,035 мл 2н. раствора NaOH в метаноле и кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 30 часов. Смесь распределяют между фазами воды и этилацетата и приводят водный слой к pH 7. Слои разделяют, органический слой высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают, что приводит к 3-хлор-2-метил-N-[6-(2-оксопентил)пиридин-2-ил]бензолсульфамиду (12 мг) в виде аморфного твердого 35 вещества светло-желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 365,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

40 Пример 71: 2-[6-(Бифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамид

Стадия А: [6-(Бифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]уксусная кислота

45 Охлаждают (6-Метилпиридин-2-ил)амид бифенил-4-сульфоокислоты (0,5 г, продукт примера 5) в атмосфере аргона в ТГФ (5 мл) до температуры -20°C и обрабатывают по каплям при температуре -20°C 1,54 мл 2 М раствора диизопропиламида лития в смеси ТГФ/гептан/этилбензол (Fluka). Раствор 50 перемешивают в течение 1 часа при температуре -20°C, охлаждают до

температуры  $-70^{\circ}\text{C}$ , а затем обрабатывают избытком сухого льда. Смеси дают нагреться до КТ (1 час) и распределяют ее между фазами разбавленного водного раствора HCl и этилацетата. Слои разделяют, водный слой дважды экстрагируют этилацетатом, объединенные органические слои высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и выпаривают, что приводит к [6-(бифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоте в виде смолы светло-желтого цвета (0,779 г), которую используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия Б: 2-[6-(Бифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамид

Обрабатывают [6-(Бифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]уксусную кислоту (0,35 г) в ацетонитриле (5 мл) при КТ N,N-этилдиизопропиламино (0,16 мл), гексафторфосфатом бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)-фосфония (ВОР, 0,252 г), а затем диэтиламино (0,05 мл), после чего смесь перемешивают при КТ в течение 16 часов. Затем ее распределяют между фазами холодного разбавленного водного раствора HCl и этилацетата, слои разделяют, органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют его и выпаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (гептан/этилацетат 1:1), что приводит к 2-[6-(бифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамиду в виде твердого вещества желтого цвета (0,168 г). МС-ИРЭП(-): 422,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 72: [6-(2-Морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]амид бифенил-4-сульфокислоты

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 71, исходя из [6-(бифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоты (0,16 г), ВОР (0,23 г), N,N-этилдиизопропиламина (0,15 мл) и морфолина (0,042 г) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (67 мг). МС-ИРЭП(-): 436,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 73: Метилловый эфир [6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоты

Стадия А: Метилловый эфир (6-аминопиридин-2-ил)уксусной кислоты

Охлаждают 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(6-метилпиридин-2-ил)дисилазан (1,7 г) в атмосфере аргона в ТГФ (20 мл) до температуры  $-20^{\circ}\text{C}$  и обрабатывают по

каплям при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  6,73 мл 2 М раствора диизопропиламида лития в смеси ТГФ/гептан/этилбензол (Fluka). Раствор перемешивают в течение 1 часа при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , охлаждают до температуры  $-70^{\circ}\text{C}$ , а затем обрабатывают избытком сухого льда. Смеси дают нагреться до температуры  $0^{\circ}\text{C}$ , а затем разлагают остатки реагентов с помощью трифторуксусной кислоты (0,57 мл) и концентрируют смесь под вакуумом. Остаток переводят в метанол и добавляют по каплям к раствору хлористого тионила (9,77 мл) в метаноле (30 мл) при температуре  $0^{\circ}\text{C}$ . После этого реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов, охлаждают до КТ и концентрируют под вакуумом. Остаток распределяют между фазами разбавленного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и этилацетата, слои разделяют, органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют его и выпаривают и очищают остаток с помощью флэш-хроматографии (гептан/этилацетат 1:1), что приводит к метиловому эфиру (6-аминопиридин-2-ил)уксусной кислоты в виде кристаллического твердого вещества грязно-белого цвета (0,429 г). МС-ЭУ: 166,0 ( $\text{M}^+$ ).

Стадия Б: Метиловый эфир [6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоты

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из метилового эфира (6-аминопиридин-2-ил)уксусной кислоты (0,15 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоуксусной кислоты (0,223 г) в виде смолы светло-коричневого цвета (14 мг). МС-ИРЭП(-): 353,1 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Пример 74: Метиловый эфир [6-(5-фтор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоты

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из Метилового эфира (6-аминопиридин-2-ил)уксусной кислоты (0,15 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфоуксусной кислоты (0,207 г) в виде смолы светло-коричневого цвета (20 мг). МС-ИРЭП(-): 337,0 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Пример 75: N,N-Диэтил-2-[6-(4'-фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]ацетамид

Стадия А: [6-(4'-Фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]уксусная кислота

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 71, исходя из (6-метилпиридин-2-ил)амида 4'-фторбифенил-4-сульфоуксусной кислоты (0,5 г, продукт примера 17), 1,46 мл 2М раствора диизопропиламида лития в смеси ТГФ/гептан/этилбензол и сухого льда, что приводит к [6-(4'-фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоте в виде смолы (0,69 г), которую используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия Б: N,N-Диэтил-2-[6-(4'-фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]ацетамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 71, исходя из [6-(4'-фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоты (0,2 г), ВОР (0,137 г), N,N-этилдиизопропиламина (0,09 мл) и диэтиламина (0,03 мл) в виде пены грязно-белого цвета (0,107 г). МС-ИРЭП(-): 440,2 ([M-H]<sup>+</sup>).

Пример 76: [6-(2-Морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]амид 4'-фторбифенил-4-сульфоуксусной кислоты

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 71, исходя из [6-(4'-фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоты (0,2 г), ВОР (0,137 г), N,N-этилдиизопропиламина (0,067 мл) и морфолина (0,02 мл) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,114 г). МС-ИРЭП(-): 454,2 ([M-H]<sup>+</sup>).

Пример 77: 2-[6-(4'-Фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]-N-(2-метоксиэтил)ацетамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 71, исходя из [6-(4'-фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоты (0,1 г), ВОР (0,069 г), N,N-этилдиизопропиламина (0,04 мл), и 2-метоксиэтиламина (0,01 мл) в виде аморфного твердого вещества светло-коричневого цвета (0,0475 г). МС-ИРЭП(-): 444,2 ([M-H]<sup>+</sup>).

Пример 78: 2-[6-(3-Хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамид

Стадия А: (6-трет-Бутоксикарбониламино)пиридин-2-ил]уксусная кислота

Охлаждают *трет*-бутиловый эфир (6-метилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты (1,04 г, Pitts, J. Med. Chem., 43, 2000, 27) в атмосфере аргона в ТГФ (40 мл) до температуры  $-20^{\circ}\text{C}$  и обрабатывают по каплям при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  5,5 мл 2М раствора диизопропиламида лития в смеси ТГФ/гептан/этилбензол (Fluka). Раствор перемешивают в течение 1 часа при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , охлаждают до температуры  $-70^{\circ}\text{C}$ , а затем обрабатывают избытком сухого льда. Смесь дают нагреться до температуры  $10^{\circ}\text{C}$ , распределяют ее между фазами 1н. водного раствора HCl и этилацетата, слои разделяют, органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют его и выпаривают и очищают остаток с помощью флэш-хроматографии (метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0-15%). Получаемое вещество растирают с диэтиловым эфиром, отфильтровывают полученное таким образом кристаллическое твердое вещество посредством отсасывания и высушивают его под вакуумом, что приводит к (6-*трет*-бутоксикарбониламинопиридин-2-ил)уксусной кислоте в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,3 г). МС-ИРЭП(-): 251,1 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Стадия Б: *трет*-Бутиловый эфир (6-диэтилкарбамоилметилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 71, исходя из (6-*трет*-бутоксикарбониламинопиридин-2-ил)уксусной кислоты (0,298 г), ВОР (0,575 г), N,N-этилдиизопропиламина (0,42 мл), и диэтиламина (0,14 мл) в виде смолы желтого цвета (0,202 г). МС-ИРЭП: 308,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Стадия В: 2-(6-Аминопиридин-2-ил)-N,N-диэтилацетамид

Обрабатывают *трет*-бутиловый эфир (6-диэтилкарбамоилметилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты (0,2 г) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при КТ трифторуксусной кислотой (0,5 мл) и перемешивают раствор в течение 1,5 часов до завершения реакции согласно анализу методом тонкослойной хроматографии ТСХ. Смеси дают нагреться до температуры  $10^{\circ}\text{C}$  и распределяют ее между фазами разбавленного водного раствора  $\text{KHCO}_3$  и этилацетата, слои разделяют, органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют его и выпаривают, что приводит к 2-(6-аминопиридин-2-ил)-N,N-диэтилацетамиду (148 мг) в виде

твердого вещества бледно-желтого цвета, непосредственно используемому на следующей стадии.

5 Стадия Г: 2-[6-(3-Хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамид

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 2-(6-аминопиридин-2-ил)-N,N-диэтилацетамида (0,07 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,084 г) в виде пены светло-желтого цвета (41 мг). МС-ИРЭП(-): 394,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

15 Пример 79: 2-[6-(3,4-дихлорбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамид

20 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 2-(6-аминопиридин-2-ил)-N,N-диэтилацетамида (0,07 г, продукт стадии В примера 78) и хлорангидрида 3,4-дихлорбензолсульфокислоты (0,091 г) в виде аморфного твердого вещества желтого цвета (41 мг). МС-ИРЭП(-): 414,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

25 Пример 80: 2-[6-(3-Хлор-2-метилбензолсульфониламино)-3-метилпиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамид

30 Стадия А: (3-Бром-6-трет-бутоксикарбониламинопиридин-2-ил)уксусная кислота

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 78, исходя из трет-бутилового эфира (5-бром-6-метилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты (4,3 г, получают исходя из трет-бутилового эфира 6-метилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты, стадия А примера 78, посредством бромирования N-бромсукцинимидом/2,2'-азобисизобутиронитрилом (НБС/АИБН), с помощью методики, описанной в  
40 Manabu, Chem. Lett. 1995, 614), 2М раствора диизопропиламида лития (16,5 мл) и избытка сухого льда в виде кристаллического твердого вещества (2,6 г), которое непосредственно используют без дальнейшей очистки на следующей  
45 реакционной стадии.

Стадия Б: трет-Бутиловый эфир (5-бром-6-диэтилкарбамоилметилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 78, исходя из (3-бром-6-трет-

бутоксикарбониламинопиридин-2-ил)уксусной кислоты (0,662 г), ВОР (0,974 г), N,N-этилдиизопропиламина (0,78 мл) и диэтиламина (0,23 мл) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,67 г). МС-ИРЭП: 386,3 (МН<sup>+</sup>).

5 Стадия В: трет-Бутиловый эфир (6-диэтилкарбамоилметил-5-метилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты

10 Последовательно обрабатывают трет-бутиловый эфир (5-бром-6-диэтилкарбамоилметилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты (0,116 г) в диоксане (5 мл) при КТ карбонатом калия (0,124 г), тетракис(трифенилфосфин)-палладием(0) (35 мг) и триметилбороксином (38 мг), а затем кипятят с обратным  
15 холодильником в течение 22 часов. После этого смесь охлаждают до КТ, фильтруют и промывают осадок на фильтре этилацетатом. Фильтрат концентрируют под вакуумом и очищают остаток с помощью флэш-хроматографии (гептан/этилацетат от 1:1 к 1:4), что приводит к трет-бутиловому эфиру (6-диэтилкарбамоилметил-5-метилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты (37 мг) в виде бесцветной смолы. МС-ИРЭП: 322,4  
20 (МН<sup>+</sup>).

25 Стадия Г: 2-(6-Амино-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диэтилацетамид

30 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии В примера 78, исходя из трет-бутилового эфира (6-диэтилкарбамоилметил-5-метилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты (0,193 г) и трифторуксусной кислоты (0,69 мл) в СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> (8 мл) в виде смолы желтого цвета (0,148 г). МС-ИРЭП: 222,2 (МН<sup>+</sup>).

35 Стадия Д: 2-[6-(3-Хлор-2-метилбензолсульфониламино)-3-метилпиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамид

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 2-(6-амино-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диэтилацетамида (0,066 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфонокислоты (0,074 г) в виде пены грязно-белого цвета (33 мг). МС-ИРЭП(-): 408,1 ([М-Н]<sup>-</sup>).

45 Пример 81: 2-[6-(3,4-дихлорбензолсульфониламино)-3-метилпиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамид

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 2-(6-амино-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диэтилацетамида

(0,066 г) и хлорангирида 3,4-дихлорбензолсульфокислоты (0,081 г) в виде пены грязно-белого цвета (55 мг). МС-ИРЭП(-): 428,1 ([М-Н]).

5 Пример 82: 3-Хлор-N-(6-гидроксиетилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из (6-аминопиридин-2-ил)метанола (0,095 г, Asensio, Tetrahedron, 49, 1993, 703) и хлорангирида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,172 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,115 г). МС-ИРЭП(-): 311,0 ([М-Н]).

15 Пример 83: 3-Хлор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

20 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксипиридин-2-иламина (0,096 г, Shawcross, J. Heterocycl. Chem., 30, 1993, 563) и хлорангирида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,172 г) в виде смолы грязно-белого цвета (0,158 г). МС-ИРЭП(-): 325,1 ([М-Н]).

25 Пример 84: 2,5-Дифтор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)бензолсульфамид

30 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксипиридин-2-иламина (0,096 г) и хлорангирида 2,4-дифторбензолсульфокислоты (0,162 г) в виде смолы грязно-белого цвета (0,156 г). МС-ИРЭП(-): 312,9 ([М-Н]).

35 Пример 85: 3-Хлор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамид

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксипиридин-2-иламина (0,096 г) и хлорангирида 3-хлор-4-метилбензолсульфокислоты (0,172 г) в виде смолы грязно-белого цвета (0,169 г). МС-ИРЭП(-): 325,1 ([М-Н]).

45 Пример 86: N-(6-Циклопропилметоксипиридин-2-ил)-2,5-дифторбензолсульфамид

50 Стадия А: N-(6-Циклопропилметоксипиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид

Обрабатывают N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид (1,04 г, Parapouroulou,; J. Heterocycl. Chem., 32, 1995, 675) в ДМФ (25 мл) гидридом натрия (0,64 г, 60% суспензия в масле), затем смесь перемешивают в течение 1 часа при КТ, добавляют по каплям бромметилциклопропан (0,688 г) и продолжают перемешивание еще в течение 1,75 часа. После этого реакционную смесь распределяют между фазами 2М водного раствора  $\text{KHCO}_3$  и этилацетата, слои разделяют и дважды экстрагируют водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  и водой, высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (гептан/этилацетат от 100% к 50%), что приводит к N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамиду (0,884 г) в виде маслянистого вещества желтого цвета. МС-ИРЭП: 263,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Стадия Б: 6-Циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламин

Обрабатывают N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид (0,884 г) в этаноле (50 мл) при КТ 3М водным раствором  $\text{NaOH}$  (5.62 мл), а затем нагревают до температуры 100 °С в течение 20 часов. После этого смесь охлаждают до КТ и распределяют между фазами воды и этилацетата. Слои разделяют, органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают под вакуумом, что приводит к 6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламину (0,566 г) в виде жидкости светло-коричневого цвета. МС-ИРЭП: 179,1 ( $\text{MH}^+$ ).

Стадия В: N-(6-Циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,089 г) и хлорангидрида 2,5-дифторбензолсульфоукислоты (0,122 г) в виде смолы светло-коричневого цвета (0,175 г). МС-ИРЭП(-): 353,1 ( $[\text{M-H}]^-$ ).

Пример 87: 5-Фтор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксиметилпиридин-2-иламина (0,096 г) и

хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфокислоты (0,159 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,16 г). МС-ИРЭП(-): 309,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 88: 2,5-Дифтор-N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из (6-аминопиридин-2-ил)метанола (0,1 г) и хлорангидрида 2,5-дифторбензолсульфокислоты (0,17 г) в виде аморфного твердого вещества  
10 светло-коричневого цвета. МС-ИРЭП(-): 299,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 89: 6-(2,5-Дифторбензолсульфониламино)пиридин-2-илметилловый эфир уксусной кислоты

15 Данное вещество получают в качестве второго продукта в ходе синтеза примера 88 (во время обработки этилацетатом в присутствии кислоты) в виде аморфного твердого вещества красного цвета (17 мг). МС-ИРЭП(-): 341,0 ([M-  
20 H]<sup>-</sup>).

Пример 90: (6-Гидроксиметилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфокислоты

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из (6-аминопиридин-2-ил)метанола (0,042 г) и хлорангидрида нафталин-2-сульфокислоты (0,084 г) в виде пены грязно-белого  
30 цвета (32 мг). МС-ИРЭП(-): 312,9 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 91: 3-Хлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,089 г) и хлорангидрида 3-хлор-4-метилбензолсульфокислоты (0,124 г) в виде смолы  
40 светло-желтого цвета (0,136 г). МС-ИРЭП(-): 364,9 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 92: N-(6-Циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-5-фтор-2-метилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,089 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфокислоты (0,15 г) в виде смолы  
50 грязно-белого цвета (0,14 г). МС-ИРЭП(-): 349,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 93: 3-Хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-4-метилбензолсульфамид

5 Стадия А: N-[6-(4-Фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 86, исходя из N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,625 г) и 4-фторбензилбромида в виде маслянистого вещества желтого цвета (0,83 г). МС-ИРЭП: 317,1 (МН<sup>+</sup>).

15 Стадия Б: 6-(4-Фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламин

20 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-[6-(4-Фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамида (0,825 г) и 3М водного раствора NaOH (4.35 мл) в виде маслянистого вещества желтого цвета (0,596 г). МС-ИРЭП: 233,1 (МН<sup>+</sup>).

25 Стадия В: 3-Хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-4-метилбензолсульфамид

30 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,058 г) и хлорангирида 3-хлор-4-метилбензолсульфокислоты (0,062 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,09 г). МС-ИРЭП(-): 419,0 ([М-Н]<sup>-</sup>).

35 Пример 94: 3-Хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,058 г) и хлорангирида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,062 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,087 г). МС-ИРЭП(-): 419,0 ([М-Н]<sup>-</sup>).

45 Пример 95: 2,5-Дифтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,058 г) и хлорангирида 2,5-дифторбензолсульфокислоты (0,058 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,075 г). МС-ИРЭП(-): 407,2 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 96: 5-Фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,058 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,057 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,0476 г). МС-ИРЭП(-): 403,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

10 Пример 97: (6-Метоксиметилпиридин-2-ил)амид пиперидин-1-сульфоукислоты

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксиметилпиридин-2-иламина (0,096 г) и хлорангидрида пиперидин-1-сульфоукислоты (0,153 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,024 г). МС-ИРЭП(-): 284,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

20 Пример 98: (6-Циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)амид пиперидин-1-сульфоукислоты

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,089 г) и хлорангидрида пиперидин-1-сульфоукислоты (0,11 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,054 г). МС-ИРЭП(-): 324,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

30 Пример 99: 3-Хлор-4-метил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

35 Стадия А: 2,2-Диметил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]пропионамид

40 Обрабатывают N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид (0,625 г), трифенилфосфин (0,786 г) и 4-трифторметилфенол (0,486 г) в толуоле при КТ в атмосфере аргона диизопропилазодикарбоксилатом (0,67 г). Смесь перемешивают в течение 2 часов, распределяют между фазами воды со льдом и этилацетата, слои разделяют, водный слой дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным водным  
45 раствором NaCl, высушивают над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (гептан/этилацетат от 100 к 85%), что приводит к 2,2-диметил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-  
50 ил]пропионамиду (0,98 г) в виде маслянистого вещества желтого цвета. МС-ИРЭП: 353,2 (MH<sup>+</sup>).

Стадия Б: 6-(4-Трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из 2,2-диметил-N-[6-(4-  
 5 трифторметилфеноксиметил)-пиридин-2-ил]пропионамида (0,99 г) и 3М водного раствора NaOH (4.68 мл) в виде кристаллического твердого вещества грязно-белого цвета (0,647 г). МС-ИРЭП: 269,3 (MН<sup>+</sup>).

Стадия В: 3-Хлор-4-метил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 3-хлор-4-метилбензолсульфоокислоты (0,074 г) в виде  
 15 твердого вещества грязно-белого цвета (0,105 г). МС-ИРЭП(-): 455,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 100: 3-Хлор-2-метил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (0,074 г) в виде  
 25 твердого вещества грязно-белого цвета (0,113 г). МС-ИРЭП(-): 455,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 101: 2,5-Дифтор-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 2,5-дифторбензолсульфоокислоты (0,07 г) в виде  
 35 твердого вещества бледно-желтого цвета (0,086 г). МС-ИРЭП(-): 443,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 102: 5-Фтор-2-метил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфоокислоты (0,07 г) в виде  
 45 твердого вещества бледно-желтого цвета (0,1 г). МС-ИРЭП(-): 439,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 103: 3-Хлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,09 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,13 г) в виде смолы грязно-белого цвета (0,135 г). МС-ИРЭП(-): 365,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 104: 3,4-Дихлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,09 г) и хлорангидрида 3,4-дихлорбензолсульфокислоты (0,143 г) в виде смолы грязно-белого цвета (0,143 г). МС-ИРЭП(-): 385,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 105: 4-Фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,058 г) и хлорангидрида 4-фторбензолсульфокислоты (0,054 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,08 г). МС-ИРЭП(-): 389,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 106: N-[6-(4-Фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,058 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,067 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,08 г). МС-ИРЭП(-): 439,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 107: 3-Хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

Стадия А: N-(5-Формилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид

Раствор N-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (8,7 г, Kelly, Tetrahedron Lett., 32, 1991, 4263) в ТГФ (200 мл) охлаждают до температуры -70°C в атмосфере аргона и обрабатывают по каплям в течение 30 минут *n*-бутиллитием (45,78 мл, 1,6 М в гексане, Acros). Смесь перемешивают в течение 1 часа при температуре -70°C, а затем обрабатывают по каплям (в течение 10 минут при температуре -70°C) смесью N,N-диметилформамида (5,25 мл) в ТГФ (5 мл) и продолжают перемешивание еще в течение 30 минут. После этого реакционную смесь выливают в 2М водный раствор КНСО<sub>3</sub> (1.2 л), добавляют

трет-бутилметиловый эфир (1,2 л) и, после перемешивания в течение 20 минут, разделяют слои и дважды экстрагируют водный слой трет-бутилметиловым эфиром (общий объем 0,3 л). Объединенные органические слои высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают под вакуумом, что приводит к N-(5-формилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамиду (7 г) в виде маслянистого вещества желтого цвета, которое непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия Б: N-(5-Гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид

Охлаждают N-(5-формилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид (6.96 г) в атмосфере аргона в метаноле (120 мл) до температуры 0°C, а затем обрабатывают порциями боргидридом натрия (1,289 г). После этого убирают охлаждающую баню, продолжают перемешивание в течение 30 минут и распределяют реакционную смесь между фазами полунасыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl и этилацетата. Слои разделяют, органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (гептан/этилацетат от 1:1 к 1:2), что приводит к N-(5-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамиду (3,4 г) в виде кристаллического твердого вещества белого цвета. МС-ИРЭП: 209,2 (МН<sup>+</sup>).

Стадия В: N-(5-Циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 86, исходя из N-(5-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (1.04 г) и бромметилциклопропана (0,813 г) в виде маслянистого вещества светло-желтого цвета (0,87 г). МС-ИРЭП: 263,1 (МН<sup>+</sup>).

Стадия Г: 5-Циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,87 г) и 3М водного раствора NaOH (5,54 мл) в виде твердого вещества желтого цвета (0,527 г). МС-ИРЭП: 179,1 (МН<sup>+</sup>).

Стадия Д: 3-Хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,089 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,142 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,152 г). МС-ИРЭП(-): 365,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 108: N-(5-Циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,089 г) и хлорангидрида 2,5-дифторбензолсульфоукислоты (0,117 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,119 г). МС-ИРЭП(-): 353,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 109: 4-Хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-3-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,089 г) и хлорангидрида 3-хлор-4-метилбензолсульфоукислоты (0,124 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,128 г). МС-ИРЭП(-): 365,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 110: N-(5-Циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-5-фтор-2-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,089 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфоукислоты (0,115 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,119 г). МС-ИРЭП(-): 349,3 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 111: (5-Циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)амид пиперидин-1-сульфоукислоты

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,089 г) и хлорангидрида пиперидин-1-сульфоукислоты (0,142 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,027 г). МС-ИРЭП(-): 324,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 112: 3-Хлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

Стадия А: N-(5-Формил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 107, исходя из N-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-  
диметилпропионамида (7,05 г, получают с помощью стандартной реакции  
10 ацилирования 5-бром-6-метилпиридин-2-иламина хлорангидридом 2,2-  
диметилпропионовой кислоты в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии триэтиламина в качестве  
основания в виде вязкого маслянистого вещества коричневого цвета, МС-ИРЭП:  
271,2 (МН<sup>+</sup>)), бутиллития (34,94 мл, 1,6 М в гексане, Agros) и N,N-  
диметилформамида (4 мл) в виде аморфного твердого вещества светло-  
коричневого цвета (5,7 г). МС-ЭУ: 220,1 (М<sup>+</sup>).

15 Стадия Б: N-(5-Гидроксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-  
диметилпропионамид

20 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 107, исходя из N-(5-формил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-  
диметилпропионамида (5.9 г) и боргидрида натрия (1,037 г) в виде твердого  
вещества бледно-желтого цвета (1,41 г). МС-ИРЭП: 223,2 (МН<sup>+</sup>).

25 Стадия В: N-(5-Циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-  
диметилпропионамид

30 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 86, исходя из N-(5-Гидроксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
2,2-диметилпропионамида (0,445 г) и бромметилциклопропана (0,275 г) в виде  
маслянистого вещества светло-желтого цвета (0,357 г). МС-ИРЭП: 277,2 (МН<sup>+</sup>).

35 Стадия Г: 5-Циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-иламин

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-(5-циклопропилметоксиметил-6-  
метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,357 г) и 3М водного раствора  
NaOH (2.68 мл) в виде маслянистого вещества темно-красного цвета (0,163 г).  
МС-ЭУ: 192,2 (М<sup>+</sup>).

45 Стадия Д: 3-Хлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
2-метилбензолсульфамид

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина  
(0,053 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,058 г) в виде

твердого вещества светло-коричневого цвета (0,046 г). МС-ИРЭП(-): 379,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

5 Пример 113: N-(5-Циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензолсульфамид

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,053 г) и хлорангидрида 2,5-дифторбензолсульфокислоты (0,059 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,063 г). МС-ИРЭП(-): 367,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

15 Пример 114: N-(5-Циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-5-фтор-2-метилбензолсульфамид

20 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,053 г) и хлорангидрида 5-фтор-2-метилбензолсульфокислоты (0,058 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,063 г). МС-ИРЭП(-): 363,3 ([M-H]<sup>-</sup>).

25 Пример 115: N-(5-Метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид

Стадия А: N-(5-Метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид

30 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 86, исходя из N-(5-гидроксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,6 г, продукт стадии В примера 112) и метилиодида (0,421 г) в виде твердого вещества белого цвета (0,4 г). МС-ИРЭП: 237,2 (M<sup>+</sup>).

35 Стадия Б: 5-Метоксиметил-6-метилпиридин-2-иламин

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-(5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,4 г) и 3М водного раствора NaOH (2.68 мл) в виде кристаллического твердого вещества оранжевого цвета (0,174 г). МС-ЭУ: 152,2 (M<sup>+</sup>).

45 Стадия В: N-(5-Метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,058 г) и

хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,103 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,1 г). МС-ИРЭП(-): 359,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

5 Пример 116: 3-Хлор-N-(5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,058 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,094 г) в виде пены грязно-белого цвета (0,093 г). МС-ИРЭП(-): 339,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

15 Пример 117: N-[5-(4-Фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

20 Стадия А: N-[5-(4-Фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 86, исходя из N-(5-гидроксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,6 г, продукт стадии В примера 112) и 4-фторбензилбромида (0,56 г) в виде твердого вещества оранжевого цвета (0,8 г). МС-ИРЭП: 231,3 (MН<sup>+</sup>).

30 Стадия Б: 5-(4-Фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-иламин

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-[5-(4-Фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамида (0,78 г) и 3М водного раствора NaOH (3,93 мл) в виде аморфного твердого вещества оранжевого цвета (0,58 г). МС-ИРЭП: 247,2 (MН<sup>+</sup>).

40 Стадия В: N-[5-(4-Фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-(4-фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,087 г) в виде аморфного твердого вещества оранжевого цвета (0,1 г). МС-ИРЭП(-): 453,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

50 Пример 118: 3-Хлор-N-[5-(4-фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-(4-фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,08 г) в виде аморфного твердого вещества светло-желтого цвета (0,067 г). МС-ИРЭП(-): 433,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 119: N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид

Стадия А: N-(5-Этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 86, исходя из N-(5-гидроксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,445 г, продукт стадии В примера 112) и этилиодида (0,34 г) в виде маслянистого вещества светло-желтого цвета (0,32 г). МС-ИРЭП: 251,2 (MH<sup>+</sup>).

Стадия Б: 5-Этоксиметил-6-метилпиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,32 г) и 3М водного раствора NaOH (2.62 мл) в виде маслянистого вещества желтого цвета (0,28 г), которое непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия В: N-(5-Этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,066 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,108 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,115 г). МС-ИРЭП(-): 373,1 ([M-H]<sup>-</sup>)

Пример 120: 3-Хлор-2-метил-N-{6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-ил}бензолсульфамид

Стадия А: N-(6-хлорметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид

Обрабатывают N-(6-Гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид (2,03 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 мл) при КТ хлористым тионилом (1,785 мл), а затем кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до КТ и распределяют между фазами

воды и этилацетата, слои разделяют, органический слой высушивают над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают, что приводит к N-(6-хлорметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамиду (0,66 г) в виде жидкости коричневого цвета. МС-ИРЭП: 227,2 (МН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 2,2-Диметил-N-{6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-ил}пропионамид

Кипятят с обратным холодильником N-(6-хлорметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид (0,66 г), метилпропиламин (0,33 мл), КНСО<sub>3</sub> (0,32 г) и каталитическое количество иодида калия в ацетоне (10 мл) в течение 6 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до КТ и распределяют между фазами воды и этилацетата, слои разделяют, органический слой высушивают над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают, что приводит к 2,2-диметил-N-{6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-ил}пропионамиду (0,75 г) в виде маслянистого вещества коричневого цвета. МС-ИРЭП: 264,3 (МН<sup>+</sup>).

Стадия В: 6-[(Метилпропиламино)метил]пиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из 2,2-диметил-N-{6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-ил}пропионамида (0,755 г) и 3М водного раствора NaOH (5,73 мл) в виде жидкости коричневого цвета (0,53 г). МС-ИРЭП: 180,2 (МН<sup>+</sup>).

Стадия Г: 3-Хлор-2-метил-N-{6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-ил}-бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-иламина (0,072 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (0,09 г). Образуется натриевая соль в виде смолы коричневого цвета (0,06 г). МС-ИРЭП(-): 366,1 ([М-Н]<sup>-</sup>).

Пример 121: 5-Фтор-2-метил-N-{6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-ил}бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-иламина (0,072 г) и хлорангидрида 2-метил-5-фторбензолсульфоокислоты (0,09 г). Образуется

натриевая соль в виде смолы коричневого цвета (0,058 г). МС-ИРЭП(-): 350,3 ([M-H]<sup>-</sup>).

5 Пример 122: 3-Хлор-N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,066 г) и 3-хлор-2-метилбензолсульфо кислоты хлорангидрида (0,099 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,08 г). МС-ИРЭП(-): 351,3 ([M-H]<sup>-</sup>).

15 Пример 123: 3-Хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

Стадия А: 6-Циклопропилпиридин-2-иламин

20 В герметично закупориваемый сосуд добавляют в атмосфере азота 2-амино-6-бромпиридин (1,6 г), циклопропилбороновую кислоту (1,03 г) (получаемую согласно Wallace и др. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 6987-6990), фосфат калия (6,87 г) и трициклогексилфосфин (0,260 г), а затем воду (2 мл) и толуол (40 мл). После этого добавляют Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,104 г), закупоривают сосуд и нагревают его до 25 температуры 100° С в течение 16 часов. После этого дают реакционной смеси охладиться до температуры внешней среды и разбавляют ее водой и 30 этилацетатом. Фазы разделяют и экстрагируют водную фазу дополнительным количеством этилацетата (3×). Объединенные фазы промывают соляным раствором и высушивают над сульфатом натрия. Фильтрация и выпаривание летучих веществ приводит к неочищенному остатку, который очищают 35 посредством хроматографии с помощью системы ISCO CombiFlash, используя смесь этилацетат/гептан в качестве элюента, что приводит к искомому 6-циклопропилпиридин-2-иламину в виде твердого вещества желтого цвета (0,450 40 г).

Стадия Б: 3-Хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилпиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфо кислоты (0,134 г) в виде бесцветного аморфного твердого вещества (0,075 г). МС-ИРЭП в режиме 50 положительных ионов (МС-ИРЭП(+)): 323.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Пример 124: (6-Циклопропилпиридин-2-ил)амид нафталин-1-сульфо кислоты

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида нафталин-1-сульфо кислоты (0,169 г) в виде аморфной смолы светло-желтого цвета (0,03 г). МС-ИРЭП(+): 325,3 ( $[M+H]^+$ ).

10 Пример 125: 4-Хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2,5-диметилбензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 4-хлор-2,5-диметилбензолсульфо кислоты (0,180 г) в виде аморфного твердого вещества грязно-белого цвета (0,023 г). МС-ИРЭП(+): 337,1 ( $[M+H]^+$ ).

20 Пример 126: 4-Хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-3-метилбензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 3-хлор-4-метилбензолсульфо кислоты (0,168 г) в виде воскообразного твердого вещества желтого цвета (0,039 г). МС-ИРЭП(+): 323,3 ( $[M+H]^+$ ).

30 Пример 127: N-(6-Циклопропилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфо кислоты (0,182 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,060 г). МС-ИРЭП(+): 343,1 ( $[M+H]^+$ ).

40 Пример 128: 2,4-Дихлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-5-метилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-5-метилбензолсульфо кислоты (0,193 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,047 г). МС-ИРЭП(+): 357,1 ( $[M+H]^+$ ).

Пример 129: (6-Циклопропилпиридин-2-ил)амид нафталин-2-сульфо  
кислоты

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-циклопропилпиридин-2-иламина (0,1 г) и хлорангидрида нафталин-2-сульфо-  
кислоты (0,169 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,150 г). МС-ИРЭП(+): 325,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

10 Пример 130: N-(5-Циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,051 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфо-  
кислоты (0,077 г) в виде кристаллического твердого вещества белого цвета (0,062 г). МС-ИРЭП(-): 385,0  
20 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 131: N-(5-Этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3,5-бис-трифторметилбензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,07 г) и хлорангидрида 3,5-ди(трифторметил)бензолсульфо-  
кислоты (0,145 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,032 г). МС-ИРЭП(-): 441,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

30 Пример 132: 4-Хлор-N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,07 г) и хлорангидрида 4-хлор-3-(трифторметил)бензолсульфо-  
кислоты (0,129 г) в виде смолы желтого цвета (0,068 г). МС-ИРЭП(-): 407,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

40 Пример 133: 4-Хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,058 г) и хлорангидрида 4-хлор-3-(трифторметил)бензолсульфо-  
кислоты (0,077 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,084 г). МС-ИРЭП(-): 472,8 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 134: 4-Хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2,5-диметилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,058 г) и хлорангирида 4-хлор-2,5-диметилбензолсульфокислоты (0,066 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,089 г). МС-ИРЭП(-): 433,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

10 Пример 135: 3-трифторметил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангирида 3-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,081 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,114 г). МС-ИРЭП(-): 475,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

20 Пример 136: N-[5-(2-Фторэтоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

25 Стадия А: N-[5-(2-Фторэтоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид

30 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 86, исходя из N-(5-гидроксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,556 г, продукт стадии В примера 112) и 1-бром-2-фторэтана (0,475 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,115 г). МС-ИРЭП: 269,3 (MH<sup>+</sup>).

35 Стадия Б: 5-(2-Фторэтоксиметил)-6-метилпиридин-2-иламин

40 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-[5-(2-Фторэтоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамида (0,165 г) и 3М водного раствора NaOH (1.23 мл) в виде смолы (0,174 г), которую непосредственно используют на следующей стадии.

45 Стадия В: N-[5-(2-Фторэтоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

50 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-(2-фторэтоксиметил)-6-метилпиридин-2-иламина (0,05 г) и 3-(трифторметил)бензолсульфокислоты хлорангирида (0,073 г) в виде смолы светло-желтого цвета (39 мг). МС-ИРЭП(-): 391,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 137: 3-Хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 3-хлорбензолсульфокислоты (0,078 г) в виде аморфного твердого вещества грязно-белого цвета (0,059 г). МС-ИРЭП(-): 351,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

10 Пример 138: 2,4-Дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфокислоты (0,096 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,069 г). МС-ИРЭП(-): 399,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

20 Пример 139: 2,4-дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,097 г) в виде кристаллического твердого вещества белого цвета (0,066 г). МС-ИРЭП(-): 403,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

30 Пример 140: 3-Хлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 3-хлор-6-метилбензолсульфокислоты (0,072 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,07 г). МС-ИРЭП(-): 364,9 ([M-H]<sup>-</sup>).

40 Пример 141: 2,4-Дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфокислоты (0,089 г) в виде аморфного твердого вещества светло-желтого цвета (0,058 г). МС-ИРЭП(-): 50 413,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 142: 2,4-Дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,084 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС-ИРЭП: 401,4 ([МН]<sup>+</sup>).

10 Пример 143: 2,4-дифтор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

15 Стадия А: N-[6-(3-Фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид

20 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 86, исходя из N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,73 г) и 3-фторбензилбромида в виде твердого вещества желтого цвета (0,66 г). МС-ИРЭП: 317,1 (МН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 6-(3-Фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламин

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамида (0,663 г) и 3М водного раствора NaOH (4.19 мл) в виде жидкости коричневого цвета (0,596 г). МС-ИРЭП: 233,2 (МН<sup>+</sup>).

30 Стадия В: 2,4-дифтор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 2,4-дифторбензолсульфокислоты (0,06 г) в виде твердого вещества желтого цвета(0,07 г). МС-ИРЭП(-): 407,2 ([М-Н]<sup>-</sup>).

40 Пример 144: 3-Хлор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 3-хлорбензолсульфокислоты (0,06 г) в виде смолы желтого цвета (0,07 г). МС-ИРЭП(-): 405,1 ([М-Н]<sup>-</sup>).

50

Пример 145: 2,4-Дихлор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфоукислоты (0,074 г) в виде твердого вещества желтого цвета (0,12 г). МС-ИРЭП(-): 453,1 ([М-Н]).

10 Пример 146: 2,4-Дифтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,07 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфоукислоты (0,07 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,104 г). МС-ИРЭП(-): 407,2 ([М-Н]).

20 Пример 147: 3-Хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,07 г) и хлорангидрида 3-хлорбензолсульфоукислоты (0,07 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,059 г). МС-ИРЭП(-): 405,2 ([М-Н]).

30 Пример 148: 2,4-Дихлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,07 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфоукислоты (0,086 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,11 г). МС-ИРЭП(-): 453,1 ([М-Н]).

40 Пример 149: N-(5-Циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-5-фтор-2-метилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфоукислоты (0,12 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,12 г). МС-ИРЭП(-): 417,0 ([М-Н]).

50

Пример 150: 4-Фтор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфоукислоты (0,075 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,1 г). МС-ИРЭП(-): 457,2 ([М-Н]).

10 Пример 151: 4-Фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,07 г) и хлорангидрида 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфоукислоты (0,087 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,11 г). МС-ИРЭП(-): 457,2 ([М-Н]).

20 Пример 152: N-[6-(4-Фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметоксибензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,07 г) и хлорангидрида 3-(трифторметокси)бензолсульфоукислоты (0,086 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,097 г). МС-ИРЭП(-): 455,2 ([М-Н]).

30 Пример 153: N-(6-Метоксиметилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксиметилпиридин-2-иламина (0,076 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфоукислоты (0,148 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,13 г). МС-ИРЭП(-): 345,1 ([М-Н]).

40 Пример 154: 2,4-Дихлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксиметилпиридин-2-иламина (0,076 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфоукислоты (0,157 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,138 г). МС-ИРЭП(-): 358,9 ([М-Н]).

Пример 155: 3-Хлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

50

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-метоксиметилпиридин-2-иламина (0,076 г) и хлорангидрида 3-хлорбензолсульфокислоты (0,128 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,147 г). МС-ИРЭП(-): 311,0 ([M-H]<sup>-</sup>)

Пример 156: 3-Трифторметил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Стадия А: 2,2-Диметил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-ил]пропионамид

Обрабатывают 3,3,3-трифторпропан-1-ол (0,214 г) в ТГФ (8 мл) в атмосфере аргона гидридом натрия (0,1 г, 60% суспензия в масле) и перемешивают в течение 1 часа при КТ. Затем добавляют N-(6-хлорметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид (0,142 г, продукт стадии А примера 120) и нагревают смесь до температуры 85°C в течение 2,5 часов. После этого реакционную смесь охлаждают, распределяют между фазами воды со льдом и этилацетата, слои разделяют, органический слой высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают, что приводит к 2,2-диметил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-ил]пропионамиду (0,21 г) в виде маслянистого вещества светло-коричневого цвета. МС-ИРЭП: 305,3 (MН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 6-(3,3,3-Трифторпропоксиметил)пиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из 2,2-диметил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)-пиридин-2-ил]пропионамида (0,2 г) и 3М водного раствора NaOH (1.31 мл) в виде маслянистого вещества коричневого цвета (0,159 г). МС-ИРЭП: 221,2 (MН<sup>+</sup>).

Стадия В: 3-Трифторметил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-иламина (0,075 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,092 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,048 г). МС-ИРЭП(-): 427,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 157: 2,4-Дихлор-6-метил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-иламина (0,075 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфокислоты (0,097 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,08 г). МС-ИРЭП(-): 441,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 158: N-[6-(2,2,2-Трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

Стадия А: 2,2-Диметил-N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]пропионамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 156, исходя из N-(6-хлорметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,567 г, продукт стадии А примера 120) и 2,2,2-трифторэтанола в виде жидкости коричневого цвета (0,726 г), которую непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия Б: 6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из 2,2-диметил-N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]пропионамида (0,726 г) и 3М водного раствора NaOH (5 мл) в виде жидкости коричневого цвета (0,4 г). МС-ЭУ: 206,1 (M<sup>+</sup>).

Стадия В: N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,104 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,066 г). МС-ИРЭП(-): 413,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 159: 2,4-Дихлор-6-метил-N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфокислоты (0,11 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,1 г). МС-ИРЭП(-): 427,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 160: 3-Хлор-N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Стадия А: N-[6-(2-Циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 156, исходя из N-(6-хлорметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,567 г, продукт стадии А примера 120) и 2-циклопропилэтанола (0,51 г) в виде маслянистого вещества светло-желтого цвета (0,51 г). МС-ИРЭП: 277,2 ([МН]<sup>+</sup>).

Стадия Б: 6-(2-Циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-иламин

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамида (0,51 г) и 3М водного раствора NaOH (3,7 мл) в виде маслянистого вещества светло-желтого цвета (0,39 г), которое непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия В: 3-Хлор-N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 3-хлорбензолсульфоукислоты (0,095 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,096 г). МС-ИРЭП(-): 365,0 ([М-Н]<sup>-</sup>).

30 Пример 161: N-[6-(2-Циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфоукислоты (0,11 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,106 г). МС-ИРЭП(-): 399,2 ([М-Н]<sup>-</sup>).

40 Пример 162: N-[6-(2-Циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфоукислоты (0,12 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,08 г). МС-ИРЭП(-): 417,0 ([М-Н]<sup>-</sup>).

50 Пример 163: 2,4-Дихлор-N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфокислоты (0,117 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,088 г). МС-ИРЭП(-): 413,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 164: 2,4-Дихлор-5-метил-N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-5-метилбензолсульфокислоты (0,11 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,095 г). МС-ИРЭП(-): 427,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 165: 2-Хлор-N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-5-трифторметилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 2-хлор-5-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,119 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,123 г). МС-ИРЭП(-): 447,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 166: 2,4-Дихлор-N-[6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид

Стадия А: N-[6-(3-Хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 86, исходя из N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,73 г) и 3-хлорбензилбромида в виде маслянистого вещества желтого цвета (0,75 г). МС-ИРЭП: 332,2 (MН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 6-(3-Хлорбензилоксиметил)пиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-[6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамида (0,75 г) и 3М водного раствора NaOH (4,51 мл) в виде жидкости коричневого цвета (0,56 г). МС-ИРЭП: 249,1 (MН<sup>+</sup>).

Стадия В: 2,4-Дихлор-N-[6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфоокислоты (0,092 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,039 г). МС-ИРЭП(-): 469,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 167: N-[6-(3-Хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамид

10 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфоокислоты (0,092 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,088 г). МС-ИРЭП(-): 472,8 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 168: N-[6-(4-Хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамид

20 Стадия А: N-[6-(4-Хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 86, исходя из N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамида (0,73 г) и 4-хлорбензилбромида в виде маслянистого вещества желтого цвета (0,868 г). МС-ИРЭП: 332,2 (MН<sup>+</sup>).

30 Стадия Б: 6-(4-Хлорбензилоксиметил)пиридин-2-иламин

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из N-[6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионамида (0,868 г) и 3М водного раствора NaOH (5,22 мл) в виде жидкости светло-желтого цвета (0,63 г). МС-ИРЭП: 249,1 (MН<sup>+</sup>).

40 Стадия В: N-[6-(4-Хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфоокислоты (0,092 г) в виде смолы светло-желтого цвета (0,039 г). МС-ИРЭП(-): 472,8 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 169: 2,4-Дихлор-N-[6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид

50

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,08 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфокислоты (0,092 г) в виде  
5 твердого вещества грязно-белого цвета (0,082 г). МС-ИРЭП(-): 469,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 170: N-[5-(2,2,2-Трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

Стадия А: N-(5-Хлорметилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропионамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 120, исходя из N-(5-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2,2-  
15 диметилпропионамида (1,25 г, продукт стадии В примера 107) и хлористого тионила (0,65 мл) в виде твердого вещества коричневого цвета (0,87 г). МС-ИРЭП: 227,2 (MН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 2,2-Диметил-N-[5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]пропионамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 156, исходя из N-(5-хлорметилпиридин-2-ил)-2,2-  
25 диметилпропионамида (0,43 г) и 2,2,2-трифторэтанола (0,41 мл) в виде жидкости коричневого цвета (0,56 г), которую непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия В: 5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-иламин

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии Б примера 86, исходя из 2,2-диметил-N-[5-(2,2,2-  
35 трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]пропионамида (0,56 г) и 3М водного раствора NaOH (3,87 мл) в виде кристаллического твердого вещества белого цвета (0,123 г). МС-ИРЭП: 207,1 (MН<sup>+</sup>).

Стадия Г: N-[5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 3-(трифторметил)бензолсульфокислоты (0,078 г) в виде  
45 твердого вещества грязно-белого цвета (0,056 г). МС-ИРЭП(-): 413,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 171: 2,4-Дихлор-5-метил-N-[5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному в примере 1, исходя из 5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-иламина (0,06 г) и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфокислоты (0,083 г) в виде  
5 твердого вещества грязно-белого цвета (0,072 г). МС-ИРЭП(-): 427,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 172: 3-Хлор-2-метил-N-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-ил)бензолсульфамид

10 Стадия А: 6'-Нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил

Растворяют 5-бром-2-нитропиридин (3,0 г), иодид тетрабутиламмония (0,273 г), карбонат калия (2,24 г) и пиперидин (1,6 мл) в ДМСО (25 мл) и  
15 нагревают при температуре 80 °С в течение 12 часов. Затем смесь разбавляют этилацетатом, фильтруют и концентрируют фильтрат под вакуумом. К остатку добавляют воду (75 мл) и отделяют осадок посредством фильтрования. Твердое  
20 вещество три раза выпаривают в толуоле с целью удаления остаточной воды, после чего продукт высушивают под вакуумом, что приводит к 6'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинилу (2,87 г) в виде порошка желтого цвета. МС-ЭУ: 207,2 (M<sup>+</sup>).

25 Стадия Б: 3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламин

Добавляют к 6'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинилу (0,25 г) в ТГФ (8 мл) железо (0,539 мг) и воду (2,5 мл). Затем добавляют по каплям  
30 уксусную кислоту (0,35 мл и оставляют смесь перемешиваться при температуре 45 °С в течение 12 часов. Анализ методом ТСХ указывает на полное израсходование исходного вещества. Суспензию фильтруют через целит и  
35 тщательно промывают осадок на фильтре этилацетатом. Фильтрат концентрируют под вакуумом, а затем добавляют 2н. раствор NaOH. Водный слой насыщают NaCl и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу  
40 промывают соляным раствором, высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривают, что приводит к остатку, который очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (с градиентом метанола в хлористом метиле, содержащем 0,5%  
45 NH<sub>4</sub>OH). Получают 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламин в виде маслянистого вещества черного цвета (0,196 г). МС-ИРЭП: 178.1 (MH<sup>+</sup>).

50 Стадия В: 3-Хлор-2-метил-N-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-ил)бензолсульфамид

Растворяют 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламин (0,19 г) и хлорангидрид 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты (0,24 г) в пиридине (4 мл) и нагревают до температуры 50 °С в течение ночи. После этого смесь концентрируют под вакуумом, переводят в этилацетат и экстрагируют 1М раствором Cu(II)SO<sub>4</sub>. Органический слой еще раз промывают раствором Cu(II)SO<sub>4</sub>, высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривают под вакуумом. Продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (с градиентом этилацетата в гептане), что приводит к 3-хлор-2-метил-N-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-ил)бензолсульфамиду (0,1 г) в виде пены светло-коричневого цвета. МС-ИРЭП(-): 364\0 ([М-Н]).

Пример 173: 3-Хлор-2-метил-N-(5-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид

3-Хлор-2-метил-N-(5-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 172, исходя из 5-бром-2-нитропиридина, пирролидина и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты в виде пены желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 350,2 ([М-Н]).

Пример 174: 3-Хлор-2-метил-N-(5-морфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид

3-Хлор-2-метил-N-(5-морфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 172, исходя из 5-бром-2-нитропиридина, морфолина и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты в виде порошка светло-желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 366,0 ([М-Н]).

Пример 175: N-(5-Бензилпиридин-2-ил)-3-хлор-2-метилбензолсульфамид

N-(5-Бензилпиридин-2-ил)-3-хлор-2-метилбензолсульфамид получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии В примера 172, исходя из известного 5-бензилпиридин-2-иламина (получаемого согласно Kelly и др., J. Am. Chem. Soc. 112 (22), 1990, 8024-8034) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты в виде порошка белого цвета. МС-ИРЭП(-): 371,1 ([М-Н]).

Пример 176: 3-Хлор-2-метил-N-(5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

Стадия А: 5-Фенилэтилпиридин-2-иламин

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
Описанный в литературе 5-фенилэтилпиридин-2-иламин (Kaminski и др., J. Med. Chem. 28 (7), 1985, 876-892) получают исходя из известного 5-стирилпиридин-2-иламина (Bumagin и др., J. Organomet. Chem. 486 (1-2), 1995, 259-262) путем каталитического гидрирования. Растворяют 5-стирилпиридин-2-иламин (0,3 г) в этаноле (6 мл) и добавляют 5% Pd на угле (38 мг). Водородную атмосферу создают путем повторяющихся циклов вакуумирования и заполнения водородом и оставляют суспензию перемешиваться в течение 2 часов. После этого смесь фильтруют через целит и тщательно промывают осадок на фильтре этанолом. Фильтрат выпаривают, что приводит к 5-фенилэтилпиридин-2-иламину в виде бесцветного твердого вещества (100 мг), которое не подвергают дополнительной очистке. МС-ИРЭП: 199,1 (MН<sup>+</sup>).

Стадия Б: 3-Хлор-2-метил-N-(5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

25  
30  
35  
40  
45  
50  
3-Хлор-2-метил-N-(5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамид получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадии В примера 172, исходя из 5-фенилэтилпиридин-2-иламина (117 мг) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты (133 мг), что приводит к искомому продукту в виде порошка белого цвета (129 мг). МС-ИРЭП(-): 385,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 177: 3-Хлор-2-метил-N-(6-метил-5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

Стадия А: 6-Метил-5-стирилпиридин-2-иламин

35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500  
505  
510  
515  
520  
525  
530  
535  
540  
545  
550  
555  
560  
565  
570  
575  
580  
585  
590  
595  
600  
605  
610  
615  
620  
625  
630  
635  
640  
645  
650  
655  
660  
665  
670  
675  
680  
685  
690  
695  
700  
705  
710  
715  
720  
725  
730  
735  
740  
745  
750  
755  
760  
765  
770  
775  
780  
785  
790  
795  
800  
805  
810  
815  
820  
825  
830  
835  
840  
845  
850  
855  
860  
865  
870  
875  
880  
885  
890  
895  
900  
905  
910  
915  
920  
925  
930  
935  
940  
945  
950  
955  
960  
965  
970  
975  
980  
985  
990  
995  
Растворяют 5-бром-6-метилпиридин-2-иламин (0,5 г), стирол (0,28 г) и формиат калия (0,68 г) в ДМФ (5 мл). Добавляют хлорид тетрабутиламмония (0,74 г) и ацетат палладия(II) (30 мг) и перемешивают смесь в атмосфере аргона при температуре 60 °С в течение 18 часов, в результате чего получают суспензию черного цвета. Смесь выливают в насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и экстрагируют этилацетатом. Органические слои промывают соляным раствором, высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, с градиентом этилацетата в гептане), что приводит к 6-метил-5-стирилпиридин-2-иламину (144 мг) в виде смеси 7:3 (E)- и (Z)-изомеров в виде пены белого цвета. МС-ИРЭП: 211,3 (MН<sup>+</sup>).

По данным масс-спектрального анализа данное вещество загрязнено следовыми количествами 6-метил-5-фенилэтилпиридин-2-иламина.

Стадия Б: 6-Метил-5-фенилэтилпиридин-2-иламин

Гидрируют 6-метил-5-стирилпиридин-2-иламин (141 мг) с помощью способа, аналогичного описанному на стадии А примера 176, что приводит к 6-метил-5-фенилэтилпиридин-2-иламину (139 мг) в виде пены светло-коричневого цвета. МС-ИРЭП: 213,3 ( $MH^+$ ).

Стадия В: 3-Хлор-2-метил-N-(6-метил-5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамид

Данное вещество получают исходя из 6-метил-5-фенилэтилпиридин-2-иламина (134 мг) и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты (142 мг) с помощью способа, аналогичного описанному на стадии В примера 172, в виде пены белого цвета (166 мг). МС-ИРЭП(-): 399,1 ( $[M-H]^-$ ).

Пример 178: 3-Хлор-2-метил-N-(5-тиоморфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид

3-Хлор-2-метил-N-(5-тиоморфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамид получают с низким выходом с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 172, исходя из 5-бром-2-нитропиридина, тиоморфолина и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты в виде вязкого маслянистого вещества красноватого цвета. МС-ИРЭП(-): 382,1 ( $[M-H]^-$ ).

Пример 179: 2,4-Дихлор-N-{5-[2-(4-хлорфенил)этил]пиридин-2-ил}-6-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 177, исходя из 5-иодпиридин-2-иламина, 1-хлор-4-винилбензола хлорангидрида и 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфоукислоты в виде порошка светло-желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 353,1 ( $[M-H]^-$ ).

Пример 180: 3-Хлор-N-{5-[2-(4-метоксифенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамид

Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 177, исходя из 5-иодпиридин-2-иламина, 1-метокси-4-винилбензола и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты в виде пены светло-желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 415,3 ( $[M-H]^-$ ).

Пример 181: 3-Хлор-N-{5-[2-(3-фторфенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 177, исходя из 5-иодпиридин-2-иламина, 1-фтор-3-винилбензола и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты в виде пены светло-желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 403,4 ([М-Н]<sup>+</sup>).

Пример 182: 3-Хлор-2-метил-N-{5-[2-(2-трифторметилфенил)этил]пиридин-2-ил}бензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 177, исходя из 5-иодпиридин-2-иламина, 1-трифторметил-2-винилбензола и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты в виде пены белого цвета. МС-ИРЭП(-): 453,3 ([М-Н]<sup>+</sup>).

Пример 183: 3-Хлор-N-{5-[2-(4-фторфенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 177, исходя из 5-иодпиридин-2-иламина, 1-фтор-4-винилбензола и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоукислоты в виде пены светло-желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 403,4 ([М-Н]<sup>+</sup>).

Пример 184: 3-Хлор-2-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамид

Стадия А: 2-Нитро-5-феноксипиридин

35 Растворяют фенол (306 мг) в безводном ДМФ (5 мл), а затем добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 130 мг), что приводит к бурному выделению водорода. После этого смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 30 минут. Затем добавляют 5-бром-2-нитропиридин (600 мг) и перемешивают получаемую таким образом смесь при температуре 60 °С в течение 12 часов. После этого реакционную смесь выливают в воду со льдом, насыщают водную фазу NaCl и экстрагируют этилацетатом. Органический слой 45 отделяют, промывают соляным раствором, высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, с градиентом этилацетата в гептане), что приводит к 2-нитро-5-феноксипиридину 50 в виде пены светло-желтого цвета (267 мг). МС-ЭУ: 216,1 (М<sup>+</sup>).

Стадия Б: 5-Феноксипиридин-2-иламин

5 Растворяют 2-нитро-5-феноксипиридин (262 мг) в безводном этаноле (12 мл) и добавляют 10% палладий на угле (90 мг). Водородную атмосферу создают  
 10 путем повторяющихся циклов вакуумирования и заполнения водородом. После этого смесь оставляют перемешиваться в течение 18 часов. Затем удаляют катализатор с помощью фильтрования через целит и концентрируют фильтрат под вакуумом, что приводит к 5-феноксипиридин-2-иламину (217 мг) в виде пены светло желтого цвета. Данное вещество используют без дополнительной очистки. МС-ЭУ: 186,1 (M<sup>+</sup>).

Стадия В: 3-Хлор-2-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамид

15 Обрабатывают 5-феноксипиридин-2-иламин (100 мг) хлорангидридом 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты (122 мг) в присутствии пиридина (3 мл), как это описано на стадии В примера 172, что приводит к 3-хлор-2-метил-N-(5-  
 20 феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамиду (37 мг) в виде пены белого цвета. МС-ИРЭП: 375,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 185: 3-Хлор-N-[5-(2-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 184, исходя из 2-хлорфенола, 5-бром-2-нитропиридина и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты в виде пены белого цвета. МС-ИРЭП(-): 407,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 186: 3-Хлор-N-[5-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамид бензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 184, исходя из 4-фторфенола, 5-бром-2-нитропиридина и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфоокислоты а в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИРЭП: 392,9 (MH<sup>+</sup>).

Пример 187: 2,4-Дихлор-6-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 184, исходя из фенола, 5-бром-2-нитропиридина и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфоокислоты в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС-ИРЭП(-): 407,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

Пример 188: 2,4-Дихлор-N-[5-(2-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид

5 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 184, исходя из 2-хлорфенола, 5-бром-2-нитропиридина и 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфокислоты хлорангидрида в виде пены светло-желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 441,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

10 Пример 189: 2,4-Дихлор-N-[5-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамид

15 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 184, исходя из 4-фторфенола, 5-бром-2-нитропиридина хлорангидрида и 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфокислоты в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС-ИРЭП(-): 425,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

20 Пример 190: 3-Хлор-2-метил-N-[5-(2-хинолин-2-илэтил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

25 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 177, исходя из 5-иодпиридин-2-иламина, 2-винилхинолина и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты в виде пены светло-желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 436,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

30 Пример 191: 2,4-Дихлор-6-метил-N-[5-(2-хинолин-2-илэтил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

35 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 177, исходя из 5-иодпиридин-2-иламина, 2-винилхинолина и хлорангидрида 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфокислоты в виде пены светло-желтого цвета. МС-ИРЭП(-): 470,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

40 Пример 192: 3-Хлор-2-метил-N-[5-(2-пиридин-2-илэтил)пиридин-2-ил]бензолсульфамид

45 Данное вещество получают с помощью способа, аналогичного описанному на стадиях А-В примера 177, исходя из 5-иодпиридин-2-иламина, 2-винилпиридина и хлорангидрида 3-хлор-2-метилбензолсульфокислоты в виде порошка белого цвета. МС-ИРЭП(-): 386,0 ([M-H]<sup>-</sup>).

50

Пример А

Соединение формулы I может быть применено с помощью таких способов, которые известны сами по себе, в качестве активного ингредиента для изготовления таблеток следующего состава:

На таблетку

Активный ингредиент	200 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
Кукурузный крахмал	25 мг
Тальк	25 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза	20 мг
	425 мг

Пример Б

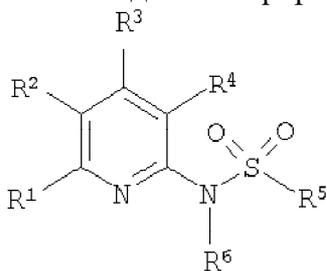
Соединение формулы I может быть применено с помощью таких способов, которые известны сами по себе, в качестве активного ингредиента для изготовления капсул следующего состава:

На капсулу

Активный ингредиент	100,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Лактоза	95,0 мг
Тальк	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
	220,0 мг

## Формула изобретения

## 1. Соединения формулы



(I)

в которой

R<sup>1</sup> является водородом, алкилом, циклоалкилом, гидроксигруппой, гидроксилалкилом, алкоксигруппой, алкоксилалкилом, аминоалкилом, арилом, гетероциклилом, алкилсульфонилом, алкилсульфанилом, алкилкарбонилалкилом, алкилкарбонилоксиалкилом, аминокарбонилалкилом, гетероциклилкарбонилалкилом, алкоксикарбонилалкилом,

алкоксиалкиламинокарбонилалкилом, циклоалкилалкоксиалкилом, арилалкилоксиалкилом, арилоксиалкилом, галоидалкилом, галоидалкоксигруппой или галоидалкоксиалкилом,

$R^2$  является водородом, алкилом, циклоалкилалкоксиалкилом, алкоксиалкилом, арилалкоксиалкилом, галоидалкоксиалкилом, пирролидилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, арилалкилом, арилалкоксигруппой, арилоксигруппой или гетероциклилалкилом,

$R^3$  является водородом или алкилом,

$R^4$  является водородом, алкилом или галоидом,

$R^5$  является фенилом, нафтилом, пиперидилом или 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из алкила, циклоалкила, галоида, алкоксигруппы, нитрогруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы, трифторметилкарбонильной группы, арила, арилоксигруппы, алкоксикарбонилалкоксигруппы и алкилсульфонила,

$R^6$  является водородом или алкилом,

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры, при условии, что N-(6-(1,1-диметилэтил)-2-пиридинил)-4-метилбензолсульфамид исключен, а в тех случаях, когда  $R^1$  является водородом или метилом,  $R^2$  не является водородом или метилом.

2. Соединения по п.1, в которых  $R^5$  является фенилом, нафтилом, пиперидилом или 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинилом, необязательно замещенным заместителями в количестве от одного до трех, независимо друг от друга выбранными из алкила, галоида, алкоксигруппы, нитрогруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы, трифторметилкарбонильной группы, арила, арилоксигруппы и алкилсульфонила.

3. Соединения по п.1, в которых  $R^5$  является фенилом или нафтилом, необязательно замещенным заместителями в количестве от одного до трех, независимо друг от друга выбранными из алкила, галоида, трифторметила, трифторметоксигруппы и арила.

4. Соединения по п.1, в которых  $R^6$  является водородом.

5. Соединения по п.1, в которых  $R^1$  является алкилом, циклоалкилом, гидроксиалкилом, алкоксиалкилом, арилом, алкоксиалкиламинокарбонилалкилом, циклоалкилалкоксиалкилом, арилалкилоксиалкилом или трифторалкоксиалкилом.

6. Соединения по п.1, в которых  $R^1$  является водородом.

7. Соединения по п.1, в которых  $R^2$  является водородом, циклоалкилалкоксиалкилом, алкоксиалкилом, пирролидилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, арилалкилом или арилоксигруппой.

8. Соединения по п.1, в которых  $R^3$  является водородом.

9. Соединения по п.1, в которых  $R^4$  является водородом или галоидом.

10. Соединения по п.1, в которых  $R^4$  является водородом.

11. Соединения по п.1, выбранные из

3-хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,

(6-этилпиридин-2-ил)амида бифенил-4-сульфоукислоты,

(6-пропилпиридин-2-ил)амида бифенил-4-сульфоукислоты,

3-хлор-2-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,

(6-пропилпиридин-2-ил)амида нафталин-2-сульфоукислоты,

3,4-дихлор-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,

2,5-дифтор-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-6-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 (6-пропилпиридин-2-ил)амида 5-хлорнафталин-2-сульфоукислоты,  
 3,4-диметокси-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 5 4,5-дихлор-2-фтор-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-5-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 (6-пропилпиридин-2-ил)амида пиперидин-1-сульфоукислоты,  
 3-хлор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамида,  
 10 2,5-дифтор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-(4-трифторметилфеноксид)бензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-5-метилбензолсульфамида,  
 N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-метансульфонилбензолсульфамида,  
 N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-трифторметоксибензолсульфамида,  
 15 (6-изопропилпиридин-2-ил)амида 2-(2,2,2-трифторацетил)-  
 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфоукислоты,  
 N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-3-(4-трифторметилфеноксид)бензолсульфамида,  
 (6-изопропилпиридин-2-ил)амида нафталин-2-сульфоукислоты,  
 20 N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 N-[6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 [6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]амида бифенил-4-сульфоукислоты,  
 25 3-хлор-N-[6-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[6-(2,3-дифторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[6-(2,5-дихлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 N-[6-(2,5-дихлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамида,  
 30 3-хлор-N-[6-(3-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 N-[6-(3-хлорфенил)пиридин-2-ил]-5-фтор-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[6-(2-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 5-фтор-N-[6-(2-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-2-метил-N-[6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 35 5-фтор-2-метил-N-[6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 N-[6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2,5-дифторбензолсульфамида,  
 N-[6-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]-2-трифторметилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[6-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 40 3-хлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 5-фтор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 N-[2,3']бипиридинил-6-ил-3-хлор-2-метилбензолсульфамида,  
 2,5-дифтор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамида,  
 45 3,4-дихлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 (6-метоксипиридин-2-ил)амида бифенил-4-сульфоукислоты,  
 5-фтор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 (6-метоксипиридин-2-ил)амида нафталин-2-сульфоукислоты,  
 50 3-хлор-N-(6-этоксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 (6-этоксипиридин-2-ил)амида бифенил-4-сульфоукислоты,  
 (6-этоксипиридин-2-ил)амида нафталин-2-сульфоукислоты,

- 3-хлор-N-(6-этилсульфанилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 (6-этилсульфанилпиридин-2-ил)амида бифенил-4-сульфо кислоты,  
 (6-этилсульфанилпиридин-2-ил)амида нафталин-2-сульфо кислоты,  
 (6-этансульфонилпиридин-2-ил)амида нафталин-2-сульфо кислоты,  
 3-хлор-2-метил-N-[6-(2-оксопентил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 2-[6-(бифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамида,  
 [6-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]амида бифенил-4-сульфо кислоты,  
 метилового эфира
- [6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоты,  
 метилового эфира
- [6-(5-фтор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]уксусной кислоты,  
 N,N-диэтил-2-[6-(4'-фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]ацетамида,  
 [6-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]амида
- 4-фторбифенил-4-сульфо кислоты,  
 2-[6-(4-фторбифенил-4-сульфониламино)пиридин-2-ил]-N-  
 (2-метоксиэтил)ацетамида,  
 2-[6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамида,  
 2-[6-(3,4-дихлорбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамида  
 2-[6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)-3-метилпиридин-2-ил]-  
 N,N-диэтилацетамида,  
 2-[6-(3,4-дихлорбензолсульфониламино)-3-метилпиридин-2-ил]-  
 N,N-диэтилацетамида,
- 3-хлор-N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 2,5-дифтор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамида,  
 N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензолсульфамида,  
 5-фтор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 2,5-дифтор-N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 6-(2,5-дифторбензолсульфониламино)пиридин-2-илметилового эфира уксусной  
 кислоты,
- (6-гидроксиметилпиридин-2-ил)амида нафталин-2-сульфо кислоты,  
 3-хлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамида,  
 N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-5-фтор-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-4-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 2,5-дифтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 5-фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-2-метилбензолсульфамида,  
 (6-метоксиметилпиридин-2-ил)амида пиперидин-1-сульфо кислоты,  
 (6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)амида пиперидин-1-сульфо кислоты,
- 3-хлор-4-метил-N-[6-  
 (4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 3-хлор-2-метил-N-[6-  
 (4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 2,5-дифтор-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил] бензолсульфамида,  
 5-фтор-2-метил-N-[6-(4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]  
 бензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,

- 3,4-дихлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 4-фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 5 N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензолсульфамида  
 4-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-3-метилбензолсульфамида,  
 N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-5-фтор-2-метилбензолсульфамида,  
 (5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)амидапиперидин-1-сульфоокислоты,  
 10 3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
 2-метилбензолсульфамида,  
 N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
 2,5-дифторбензолсульфамида,  
 N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
 15 5-фтор-2-метилбензолсульфамида,  
 N-(5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 N-[5-(4-фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-  
 20 3-трифторметил-бензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[5-(4-фторбензилоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-  
 2-метилбензолсульфамида,  
 N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 3-хлор-2-метил-N-{6-[(метилпропиламино)метил]пиридин-2-ил}-бензолсульфамида,  
 25 5-фтор-2-метил-N-{6-  
 [(метилпропиламино)метил]пиридин-2-ил}-бензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 30 (6-циклопропилпиридин-2-ил)амида нафталин-1-сульфоокислоты,  
 4-хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2,5-диметилбензолсульфамида,  
 4-хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-3-метилбензолсульфамида,  
 N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-5-метилбензолсульфамида,  
 35 (6-циклопропилпиридин-2-ил)амиданафталин-2-сульфоокислоты,  
 N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3,5-бис-трифторметилбензолсульфамида,  
 4-хлор-N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
 40 3-трифторметилбензолсульфамида,  
 4-хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 3-трифторметилбензолсульфамида,  
 4-хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 2,5-диметилбензолсульфамида,  
 45 3-трифторметил-N-[6-  
 (4-трифторметилфеноксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 N-[5-(2-фторэтоксиметил)-6-метилпиридин-2-ил]-  
 3-трифторметилбензолсульфамида,  
 50 3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-  
 6-метилбензолсульфамида,  
 N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-

- 4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
 6-метилбензолсульфамида,  
 5 N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
 3-трифторметилбензолсульфамида,  
 2,4-дифтор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 10 2,4-дихлор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 6-метилбензолсульфамида,  
 2,4-дифтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 3-хлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 15 6-метилбензолсульфамида,  
 N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
 4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 4-фтор-N-[6-(3-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 20 3-трифторметилбензолсульфамида,  
 4-фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 3-трифторметилбензолсульфамида,  
 N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметоксибензолсульфамида,  
 N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 25 2,4-дихлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 3-трифторметил-N-[6-  
 (3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 30 2,4-дихлор-6-метил-N-[6-(3,3,3-трифторпропоксиметил)пиридин-2-ил]  
 бензолсульфамида,  
 N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-6-метил-N-[6-  
 (2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 35 3-хлор-N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 3-трифторметилбензолсульфамида,  
 N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 40 4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 6-метилбензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-5-метил-N-[6-  
 (2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 45 2-хлор-N-[6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 5-трифторметилбензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-[6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 6-метилбензолсульфамида,  
 50 N-[6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 N-[6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамида,

- 2,4-дихлор-N-[6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
6-метилбензолсульфамида,  
N-[5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамида,  
2,4-дихлор-5-метил-N-[5-  
5 (2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
3-хлор-2-метил-N-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-  
[1,3']бипиридинил-6'-ил)бензолсульфамида,  
3-хлор-2-метил-N-(5-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
10 3-хлор-2-метил-N-(5-морфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
N-(5-бензилпиридин-2-ил)-3-хлор-2-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-2-метил-N-(5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
3-хлор-2-метил-N-(6-метил-5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
3-хлор-2-метил-N-(5-тиоморфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
15 2,4-дихлор-N-{5-[2-(4-хлорфенил)этил]пиридин-2-ил}-6-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-N-{5-[2-(4-метоксифенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-N-{5-[2-(3-фторфенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-2-метил-N-{5-[2-  
20 (2-трифторметилфенил)этил]пиридин-2-ил}-бензолсульфамида  
3-хлор-N-{5-[2-(4-фторфенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-2-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
3-хлор-N-[5-(2-хлорфеноксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-N-[5-(4-фторфеноксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
25 2,4-дихлор-6-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
2,4-дихлор-N-[5-(2-хлорфеноксипиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамида,  
2,4-дихлор-N-[5-(4-фторфеноксипиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-2-метил-N-[5-(2-хинолин-2-илэтил)пиридин-2-ил] бензолсульфамида,  
2,4-дихлор-6-метил-N-[5-(2-хинолин-2-илэтил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида и  
30 3-хлор-2-метил-N-[5-(2-пиридин-2-илэтил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида.
12. Соединения по п.1, выбранные из  
3-хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-N-(6-пропилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
35 (6-пропилпиридин-2-ил)амида бифенил-4-сульфокислоты,  
3-хлор-2-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
2,4-дихлор-6-метил-N-(6-пропилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
(6-пропилпиридин-2-ил)амида 5-хлорнафталин-2-сульфокислоты,  
3-хлор-N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-метилбензолсульфамида,  
40 N-(6-изопропилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
3-хлор-2-метил-N-[6-(2-трифторметилфенил)пиридин-2-ил] бензолсульфамида,  
2,5-дифтор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
2,4-дихлор-N-[6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-6-метилбензолсульфамида,  
2-[6-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)пиридин-2-ил]-N,N-диэтилацетамида,  
45 3-хлор-N-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
3,4-дихлор-N-(6-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
4-фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
50 N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметилбензолсульфамида,  
3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-

- 2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(5-метоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
 5 (6-циклопропилпиридин-2-ил)амида нафталин-1-сульфокислоты,  
 4-хлор-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-2,5-диметилбензолсульфамида,  
 N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 10 4-хлор-N-(5-этоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
 3-трифторметилбензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-  
 6-метилбензолсульфамида,  
 N-(5-циклопропилметоксиметилпиридин-2-ил)-  
 15 4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
 6-метилбензолсульфамида,  
 N-(5-циклопропилметоксиметил-6-метилпиридин-2-ил)-  
 20 3-трифторметилбензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 6-метилбензолсульфамида,  
 4-фтор-N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 3-трифторметилбензолсульфамида,  
 25 N-[6-(4-фторбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-3-трифторметоксибензолсульфамида,  
 N-(6-метоксиметилпиридин-2-ил)-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 3-трифторметил-N-[6-  
 (3,3,3-трифторпропoxиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 30 2,4-дихлор-6-метил-N-[6-  
 (3,3,3-трифторпропoxиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-6-метил-N-[6-  
 (2,2,2-трифторэтоксиметил)пиридин-2-ил]бензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-[6-(2-циклопропилэтоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 35 6-метилбензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-[6-(3-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 6-метилбензолсульфамида,  
 N-[6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 40 4-фтор-3-трифторметилбензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-[6-(4-хлорбензилоксиметил)пиридин-2-ил]-  
 6-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-2-метил-N-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-  
 [1,3']бипиридинил-6'-ил)бензолсульфамида,  
 45 3-хлор-2-метил-N-(5-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 3-хлор-2-метил-N-(5-морфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 N-(5-бензилпиридин-2-ил)-3-хлор-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-2-метил-N-(6-метил-5-фенилэтилпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 50 3-хлор-2-метил-N-(5-тиоморфолин-4-илпиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
 2,4-дихлор-N-{5-[2-(4-хлорфенил)этил]пиридин-2-ил}-6-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-{5-[2-(3-фторфенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамида,  
 3-хлор-N-{5-[2-(4-фторфенил)этил]пиридин-2-ил}-2-метилбензолсульфамида,

3-хлор-2-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамида,  
3-хлор-N-[5-(2-хлорфеноксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,  
3-хлор-N-[5-(4-фторфеноксипиридин-2-ил)-2-метилбензолсульфамида,

5 2,4-дихлор-6-метил-N-(5-феноксипиридин-2-ил)бензолсульфамида  
2,4-дихлор-N-[5-(2-хлорфеноксипиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамида и  
2,4-дихлор-N-[5-(4-фторфеноксипиридин-2-ил)-6-метилбензолсульфамида.

13. Соединения по п.1 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

10 14. Соединения по п.1 для изготовления лекарственных средств для профилактики и терапии болезней, вызываемых расстройствами, связанными с ферментом 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназой 1.

15 15. Фармацевтическая композиция для лечения и профилактики диабета, ожирения, нарушений пищевого поведения, дислипидемии и повышенного давления (гипертензии), содержащая соединение по любому из пп.1-12 и терапевтически инертный носитель.

20

25

30

35

40

45

50