

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034857

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.03.30

(21) Номер заявки

201890858

(22) Дата подачи заявки

2016.10.13

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) 2,4-ДИГИДРОКСИНИКОТИНАМИДЫ КАК АГОНИСТЫ APJ

(31) 62/241,367; 62/270,659

(32) 2015.10.14; 2015.12.22

(33) US

(43) 2018.09.28

(86) PCT/US2016/056769

(87) WO 2017/066402 2017.04.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Ким Соонг-Хоон, Чао Ханьгуан Дж.,
Финли Хизер, Цзян Цзи, Джонсон
Джеймс А., Лоуренс Р. Майкл, Майерс
Майкл С., Филлипс Моник, Тора
Георг О., Мэн Вей (US)

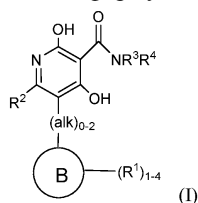
(74) Представитель:

Угрюмов В.М. (RU)

(56) CAO JIANGANG ET AL.: "Targeting Drugs to APJ Receptor: The Prospect of Treatment of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases", CURRENT DRUG TARGETS, BENTHAM SCIENCE PUBLISHER, US, vol. 16, no. 2, 1 February 2015 (2015-02-01), pages 148-155, XP009191040, ISSN: 1389-4501, paragraph [05.1]; figure 3

WO-A1-2015188073

(57) В изобретении предусматриваются соединения формулы (I)



где все переменные имеют значение по определению в данном описании, и фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая любые из этих новых соединений, способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества указанной фармацевтической композиции, и применение указанных соединений для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

B1

034857

034857 B1

Перекрёстные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка претендует на приоритет предварительной заявки на патент США № 62/241367, поданной 14 октября 2015 г., и предварительной заявки на патент США № 62/270659, поданной 22 декабря 2015 г.

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении предусматриваются новые 2,4-дигидроксиникотинамиды и их аналоги, которые являются APJ агонистами, композиции, содержащие их, и способы их применения, например, для лечения или профилактики сердечной недостаточности, атеросклероза, ишемической болезни сердца и родственных заболеваний.

Сведения о предшествующем уровне техники

Сердечная недостаточность (HF) и связанные с ними осложнения составляют основное бремя болезней в развитых странах с частотой случаев 5,700,000 в одних только Соединённых Штатах (Roger, V.L. et al., *Circulation*, 125(1):e2-e220 (2012)). Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние два десятилетия, прогноз остаётся неудовлетворительным, с долей выживших лишь ~50% в течение 5 лет после постановки диагноза (Roger V.L. et al., *JAMA*, 292(3): 344-350 (2004)). Помимо низкой выживаемости пониженное качество жизни и периодически повторяющееся стационарное лечение говорят о явной неудовлетворённой медицинской потребности в разработке новых способов лечения.

HF представляет собой клинический синдром, характеризующийся неспособностью сердца обеспечить достаточное поступление крови и кислорода, соответствующее метаболическим потребностям органов тела. Основные симптомы, ассоциируемые с HF, включают одышку вследствие отёка лёгких, усталость, пониженную переносимость физических нагрузок и отёк нижних конечностей. Этиология HF является весьма сложной со множеством ассоциированных с этим синдромом факторов риска и возможных причин.

Среди основных причин HF поражение коронарных артерий и сердечная ишемия, острый инфаркт миокарда, наследственные кардиомиопатии и хроническая неконтролируемая гипертензия (артериальная гипертензия). HF может развиваться либо в виде острого (нарушение функции при постмиокардиальном инфаркте), либо в виде хронического заболевания, характеризующегося долговременным неадекватным ремоделированием, гипертрофией и кардиальной дисфункцией сердечной ткани (например, вследствие неконтролируемой долговременной гипертензии). В соответствии с диагностическими показателями и с типом дисфункции желудочка HF подразделяют на две основных группы, HF со "сниженной фракцией выброса" (HFrEF) или HF с "сохранённой фракцией выброса" (HFpEF). Оба типа ассоциированы со сходными объективными и субъективными симптомами, но отличаются типом нарушения функции желудочка (Borlaug B.A. et al., *Eur. Heart J.*, 32(6): 670-679 (2011)).

APJ рецептор (APLNR) и его эндогенный пептидный лиганд апелин подразумеваются в качестве важных модуляторов сердечно-сосудистой функции и кандидатов на терапевтическое воздействие при HF (см. обзор Jarrp, A.G. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 75(10): 1882-1892 (2008)).

Доказательства, полученные на преклинических моделях заболевания и на людях, страдающих сердечной недостаточностью, наводили на мысль о том, что апелин и APJ агонизм являются благотворными при HF. У мышей с отсутствием гена апелина или APJ гена наблюдали нарушенную сократительную способность миоцитов (Charo D.N. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(5):H1904-H1913 (2009)). У мышей, лишённых гена апелина (KO), с возрастом развивается прогрессирующая кардиальная дисфункция, и они становятся более восприимчивыми к HF на модели поперечного сужения аорты (ТАС) (Kuba K. et al., *Circ. Res.*, 101(4):e32-42 (2007)). Функциональное нарушение при хронической HF является результатом продолжительной нагрузки на сердце и связано с неадекватным ремоделированием сердца, проявляющимся гипертрофией сердца, сильным воспалением и интерстициальным фиброзом, которые в конечном счёте приводят к ослаблению деятельности сердца.

Однократное введение апелина повышает минутный сердечный выброс (минутный объём сердца) у грызунов в обычных условиях, а также на моделях сердечной недостаточности (Berry, M.F., *Circulation*, 110(11 Suppl. 1):II187-II193 (2004)). Повышенный сердечный выброс является результатом непосредственного увеличения сократимости миокарда и уменьшенного общего периферического сопротивления сосудов в артериальном и венозном ложе (Ashley E.A., *Cardiovasc. Res.*, 65(1):73-82 (2005)). Уменьшение сопротивления сосудов приводит к пониженной преднагрузке и постнагрузке на сердце и тем самым к меньшей рабочей нагрузке (Cheng, X. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 470(3): 171-175 (2003)). Аналогично исследованиям на грызунах однократное введение апелина здоровым людям и больным с сердечной недостаточностью вызывает сходные гемодинамические реакции с повышенным сердечным выбросом и повышенной сосудорасширяющей реакцией в периферических и коронарных артериях (Jarrp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16): 1818-1827 (2010)).

Механизмы, лежащие в основе инотропного действия апелина, не очень хорошо изучены, но, по видимому, отличны от механизмов действия применяемых в клинической практике β_1 -адренергических агонистов (добутамина) ввиду отсутствия повышения частоты сердечных сокращений. Сосудорасширяющее действие апелина осуществляется главным образом через пути эндотелиальной синтазы оксида

азота (Tatemoto K., Regul. Pept., 99(2-3):87-92 (2001)). Апельин индуцируется в условиях гипоксии, стимулирует ангиогенез и, как было доказано, ограничивает размер инфаркта миокарда на моделях ишемии-реперфузии (Simpkin J.C., Basic Res. Cardiol., 102(6): 518-528 (2007)).

Помимо вышеуказанных исследований по оценке однократного введения апельина, некоторые исследования однозначно продемонстрировали положительное воздействие пролонгированного введения апельина на многих моделях хронической HF у грызунов, включая ангиотензин II модель, TAC модель и модель Dahl солечувствительных крыс (Siddiquee K. et al., J. Hypertens., 29(4):724-731 (2011); Scimia, M.C. et al, Nature, 488(7411): 394-398 (2012); Koguchi W. et al., Circ. J., 76(1): 137-144 (2012)). В этих исследованиях пролонгированная инфузия апельина снижала гипертрофию миокарда и фиброз миокарда и ассоциировалась с улучшением деятельности сердца.

Генетические данные также свидетельствуют о том, что полиморфизмы в APJ гене ассоциируются с более медленным прогрессированием HF (Sarzani R. et al., J. Card. Fail., 13(7):521-529 (2007)). Важно отметить, что хотя экспрессия APJ и апельина может уменьшаться или заметно колебаться с прогрессированием HF, сердечно-сосудистые гемодинамические эффекты апельина поддерживаются у пациентов с развившейся HF, получающих стандартное лечение (Jarr A.G. et al., Circulation, 121(16): 1818-1827 (2010)).

Таким образом, имеется значительное количество доказательств того, что агонизм APJ рецептора играет кардиозащитную роль при HF и мог бы принести пользу HF пациентам. Очень короткий период полужизни апельина в кровотоке ограничивает его терапевтическую полезность и, следовательно, необходимы агонисты APJ рецептора с улучшенным фармакокинетическим профилем и профилем передачи сигнала, при сохранении или повышении благоприятного воздействия эндогенного агониста APJ рецептора апельина.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предусматриваются 2,4-дигидроксиникотинамиды и их аналоги, которые применимы в качестве агонистов APJ рецепторов, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или их сольваты.

В настоящем изобретении также предусматриваются способы и интермедиаты для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Также в настоящем изобретении предусматриваются фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Соединения по изобретению можно применять для лечения и/или профилактики различных заболеваний или нарушений, ассоциированных с APJ, таких как сердечная недостаточность, коронарная болезнь, кардиомиопатия, диабет, и близкие состояния, включая, но без ограничения, острый коронарный синдром, ишемию миокарда, гипертензию (артериальную гипертонию), лёгочную гипертензию, коронаророспазм, спазм сосудов головного мозга, синдром ишемии/реперфузии, стенокардию, болезнь с преимущественным поражением почек, метаболический синдром и инсулинорезистентность.

Соединения по изобретению можно применять в терапии.

Соединения по изобретению можно применять для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики различных заболеваний или нарушений, ассоциированных с APJ.

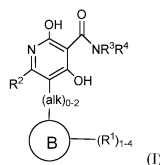
Соединения по изобретению можно применять самостоятельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или более других агентов.

Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из нижеприведённого подробного описания и формулы изобретения.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

I. Соединения по изобретению

Согласно первому аспекту в настоящем изобретении предусматривается, помимо прочего, соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

alk обозначает C₁₋₆алкил;

цикл B представляет собой C₆₋₁₂арил;

R¹ независимо выбран из галогена, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄алкила, замещённого 0-3R^c;

R² независимо выбран из C₁₋₅алкила, замещённого 0-3 R^c; C₁₋₅ алкенила, замещённого 0-3R^c, C₆₋₁₂арила, замещённого 0-3 R^c, C₅₋₁₂гетероциклила, замещённого 0-3 R^c, и C₃₋₆ циклоалкила, замещённого 0-3R^c; при условии, что когда R² обозначает C₁₋₅ алкил, метиленовое звено, за исключением одного звена,

связанного с пиридиновым циклом, может быть заменено на атомы O, N и S;

R^3 и R^4 независимо выбраны из H, C_{1-5} алкила, замещённого 0-3 R^6 ; $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоциклила, замещённого 0-3 R^6 , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещённого 0-3 R^6 ;

при условии, что R^3 и R^4 , оба, не обозначают H;

или же, R^3 и R^4 совместно с атомом азота, с которым они оба связаны, образуют гетероциклическое кольцо или спирогетероциклическое кольцо, содержащее атомы углерода и 0-4 гетероатома, выбранные из N, NR^{5a} , O и S, и замещённое 0-5 R^5 ;

R^5 в каждом случае независимо, выбран из OH, =O, галогена, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, $-(CR^7R^7)_n-C_{3-10}$ карбоцикла, $-(CR^7R^7)_n$ -гетероцикла, и каждый замещён 0-3 R^6 ;

R^{3a} в каждом случае независимо, выбран из $-C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^aR^a$, $-S(O)_pR^c$, $-(CR^7R^7)_n-C_{3-10}$ карбоцикла, $-C(=O)-C_{3-10}$ карбоцикла, $-(CR^7R^7)_n$ -гетероцикла, $-C(=O)$ -гетероцикла, причём каждый замещён 0-3 R^6 ;

R^6 независимо выбран из H, галогена, =O, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-5} алкила, замещённого 0-3 R^c , $(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоциклила, замещённого 0-3 R^c , C_{6-12} арила;

R^7 в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила и $(CH_2)_n-C_{3-12}$ карбоциклила, замещённого 0-3 R^c ;

R^a в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-6} алкила, замещённого 0-5 R^c , C_{2-6} алкенила, замещённого 0-5 R^c , C_{2-6} алкинила, замещённого 0-5 R^c , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоциклила, замещённого 0-5 R^c , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещённого 0-5 R^c ; или

R^a и R^a совместно с атомом азота, с которым они оба связаны, образуют гетероциклическое кольцо, замещённое 0-5 R^c ;

R^b в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещённого 0-5 R^c и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещённого 0-5 R^c ;

R^c в каждом случае представляет собой гетероциклил, замещённый 0-5 R^c ;

R^e , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-6} алкила, замещённого 0-5 R^g , $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ гетероциклила, $-(CH_2)_n$ -арила, F, Cl, Br, CN, =O, $-(CH_2)_nOR^f$ и $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

R^f в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещённого галогеном и OH;

R^g в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещённого галогеном и OH;

n независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4 и

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2,

где "гетероциклильная группа" или "гетероциклил" означает устойчивую 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую или бициклическую группу или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членную полициклическую гетероциклическую группу, которая содержит углеродные атомы и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусматривается соединение, выбранное из нижеприведённого списка:

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (1);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метил-N-(4-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид (2);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1-метил-N-имидазол-2-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (3);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-гидрокси-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (4);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (5);

6-бутил-3-[4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (6);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (7);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (8);

6-бутил-3-{3-[4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (9);

метил N-(4-{4-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил} фенил)карбамат (10);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (11);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (12);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (13);

3-(4-бензилпиперидин-1-карбонил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (14);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метил-N-[2-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-

- карбоксамид (15);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (16);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-метил-1H-имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (17);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (18);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(2-метоксифенил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (19);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиперидин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (20);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (21);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (22);
 6-бутил-3-[4-(2-хлорфенил)пиперидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (23);
 4-{1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]пиперидин-4-ил} бензамид (24);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (25);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (26);
 6-бутил-N-[2-(4-хлорфенил)этил]-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метилпиридин-3-карбоксамид (27);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (28);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (29);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол (30);
 6-бутил-3-{4-[(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (31);
 3-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (32);
 N-бензил-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-пропилпиридин-3-карбоксамид (33);
 6-бутил-3-[3-(3-хлорфенил)азетидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (34);
 6-бутил-3-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (35);
 6-бутил-3-[3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (37);
 6-бутил-3-[3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (38);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (39);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (40);
 3-(4-бензоилпиперазин-1-карбонил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (41);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (42);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (43);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (44);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (45);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол (46);
 6-бутил-3-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (47);
 3-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (48);
 3-[4-(1,2-бензотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (49);
 1'-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]-1,2-дигидроспиро[3,1-бензоксазин-4,4'-пиперидин]-2-он (50);
 3-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперазин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (51);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1-фенил-1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (52);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1-фенил-1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-1,4-дiazепан-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (53);
 3-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперазин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (54);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1H-имидазол-4-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (55);
 6-бутил-3-[4-(3-хлорфенил)пиперидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (56);
 6-бутил-3-[4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (57);

- 6-бутил-3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (58);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (59);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (60);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (61);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-фенилпиперидин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол (62);
 6-бутил-3-(4-циклогексилпиперазин-1-карбонил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (63);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-({3H-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил} карбонил)пиридин-2,4-диол (64);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (65);
 1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]-2',3'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,4'-хинолин]-2'-он (66);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (67);
 6-бутил-3-[4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (68);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (69);
 6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (70);
 6-бутил-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (71);
 6-бутил-3-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (72);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)метанон (74);
 6-бутил-3-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (75);
 3-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (76);
 3-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (77);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (78);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (79);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (80);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (81);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (82);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (83);
 3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (84);
 3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (85);
 (5-(2,6-диметоксифенил)-6-(4-фторфенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон (86);
 (3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(4-фторфенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)метанон (87);
 5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-6-(2-метоксиэтил)пиридин-2,4-диол (88);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (89);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (90);
 6-(этоксиметил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2-метоксифенил)пиридин-2,4-диол (91);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-феноксипиперидин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол (92);
 6-бутил-3-{4-[(2,4-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (93);
 6-бутил-3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-

2,4-диол (94);

N-(2-{1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-N-метилформамидо}этил)бензамид (95);

6-бутил-5-(2,5-диметоксифенил)-3-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (96);

6-бутил-5-(2,5-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (97);

N-{1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]азетидин-3-ил}бензамид (98);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метил-N-(2-феноксипиридин-3-карбоксамид (99);

6-бутил-3-{4-[(5-хлорпиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (100);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (101);

6-бутил-N-{2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино]этил}-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метилпиридин-3-карбоксамид (102);

6-бутил-3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,5-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (103);

3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксифенил)пиридин-2,4-диол (104);

6-бутил-3-[4-(5-хлорпиридин-2-карбонил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (105);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(2-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (106);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-{[3-(трифторметил)фенил]метил}пиперазин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол (107);

6-бутил-3-{4-[(2,3-Дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (108);

6-бутил-3-[4-(циклогексилметил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (109);

6-бутил-3-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,5-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (110);

6-бутил-3-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (111);

6-бутил-3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,3-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (112);

3-{4-[(2-бром-5-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (113);

3-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (114);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{3-[(3-фторпиридин-2-ил)окси]азетидин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (115);

6-бутил-3-{3-[(2,3-дифторфенил)метокси]азетидин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (116);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-N-[2-(2-фторфенил)этил]-2,4-дигидрокси-N-пропилпиридин-3-карбоксамид (117);

N-{1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]азетидин-3-ил}-2,3-дифторбензол-1-сульфонамид (118);

6-бутил-3-[4-(2,3-дифторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (119);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (120);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(2-фтор-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (121);

6-бутил-3-{4-[(2,5-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (122);

6-бутил-3-{4-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (123);

5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (124);

6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (125);

5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-

диол (126);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (127);
 3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)-6-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)пиридин-2,4-диол (128);
 3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)-6-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)пиридин-2,4-диол (129);
 6-бутил-3-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (130);
 3-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (131);
 3-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (132);
 3-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (133);
 3-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (134);
 6-бутил-3-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (135);
 3-[(3S)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (136);
 3-[(3S)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (137);
 6-бутил-5-(3-этилфенил)-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он (138);
 2-[3-(2-бутил-5-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-4,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]ацетонитрил (139);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-2,4-диол (140);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-2,4-диол (141);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)пиридин-2,4-диол (142);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)пиридин-2,4-диол (143);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(гидроксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол (144);
 3-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4,6-дигидропиридин-3-ил}-N-(пропан-2-ил)бензамид (145);
 3-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4,6-дигидропиридин-3-ил}-N-(пропан-2-ил)бензамид (146);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(гидроксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол (147);
 6-бутил-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-2,4-диол (148);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этиламино)метил]-3-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (149);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этиламино)метил]-3-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (150);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этиламино)метил]-3-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (151);
 метил (S)-(2-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-3-циклогексилпропаноил)глицинат (152);
 6-бутил-3-[4-(2,3-дихлорбензоил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (153);
 6-бутил-3-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,3-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (154).

Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отступления от его сущности и его существенных особенностей. Настоящее изобретение также охватывает все комбинации альтернативных аспектов изобретения, указанных в настоящей заявке. Само собой разумеется, что все варианты настоящего изобретения можно использовать в сочетании с другим вариантом для описания дополнительных вариантов настоящего изобретения. Также предполагается, что любые элементы (включая определения отдельных переменных) изобретения можно объединять со всеми возможными другими элемен-

тами из любых вариантов для описания дополнительных вариантов. В настоящем изобретении также предусматривается соединение формулы I или его энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемая соль и, соответственно, фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно другому варианту соединения по настоящему изобретению имеют значения $EC_{50} \leq 10$ мкМ, определённые анализом APJ hcAMP, раскрываемым в настоящей заявке, предпочтительно значения $EC_{50} \leq 5$ мкМ, более предпочтительно значения $EC_{50} \leq 1$ мкМ, ещё более предпочтительно значения $EC_{50} \leq 0.5$ мкМ, ещё более предпочтительно, значения $EC_{50} \leq 0.1$ мкМ, ещё более предпочтительно, значения $EC_{50} \leq 0.01$ мкМ.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусматриваются соединения, выбранные из любой подгруппы списка соединений, приведённого в настоящей заявке.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусматриваются соединения, выбранные из подгруппы, в которой диапазон эффективных концентраций EC_{50} APJ hcAMP (циклического аденозинмонофосфата (АМФ) человеческого APJ рецептора) составляет А.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусматриваются соединения, выбранные из подгруппы, в которой диапазон эффективных концентраций EC_{50} APJ hcAMP составляет В.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусматриваются соединения, выбранные из подгруппы, в которой диапазон эффективных концентраций EC_{50} APJ hcAMP составляет С.

II. Другие варианты изобретения

Согласно другому варианту в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому варианту в настоящем изобретении предусматривается применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно другому варианту в настоящем изобретении предусматривается способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по настоящему изобретению.

Примеры заболеваний или нарушений, ассоциированных с активностью APJ и апелина, которые можно предупреждать, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, но без ограничения, коронарную болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность у больных сахарным диабетом, сердечную недостаточность с сохранённой фракцией выброса, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда, гипертрофию сердца, ремоделирование сердца, ремоделирование сердца после инфаркта или после операции на сердце и пороки сердца.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отступления от его сущности и его существенных особенностей. Настоящее изобретение также охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, указанных в настоящей заявке. Само собой разумеется, что все варианты настоящего изобретения можно использовать в сочетании с другим вариантом для описания дополнительных вариантов настоящего изобретения. Также предполагается, что любой отдельный элемент вариантов изобретения сам по себе представляет собой независимый вариант изобретения. Также любой элемент варианта изобретения можно объединять со всеми возможными другими элементами из любых вариантов для описания дополнительных вариантов.

III. Химические соединения

По всему описанию и в прилагаемой формуле изобретения приведённая химическая формула или название охватывают все стерео и оптические изомеры и их рацематы в случаях, где такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объём изобретения. Многие геометрические изомеры по С=C двойным связям, С=N двойным связям, циклическим системам и т.п. также могут присутствовать в соединениях, и все такие устойчивые изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему соединению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в виде оптически активных или рацемических форм. Оптически активные формы можно получать разделением рацемических форм или синтезом из оптически активных исходных веществ. Считается, что все процессы получения соединений по настоящему изобретению и полученные при этом интермедиаты являются частью настоящего изобретения. Если получают энантиомерные или стереомерные продукты, их можно разделять обычными методами, например, хроматографией или фракционной кристаллизацией. В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли

этих конечных продуктов входят в объём изобретения. По желанию одну форму соединения можно превратить в другую форму. Свободное основание или кислоту можно превратить в соль; соль можно превратить в свободное соединение или в другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению можно разделить на индивидуальные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, в свободной форме или в виде солей, могут существовать в различных таутомерных формах, в которых атомы водорода переносятся на другие фрагменты молекул, а химические связи между атомами молекул соответствующим образом сдвигаются (перегруппировываются). Следует иметь в виду, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в настоящее изобретение.

Предполагается, что в контексте данной заявки термин "алкил" или "алкилен" включает как разветвлённые, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное число атомов углерода. Например, предполагается, что "C₁-C₁₂ алкил" или "C₁₋₁₂ алкил" (или алкилен) включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂ алкильных групп; "C₄-C₁₈ алкил" или "C₄₋₁₈ алкил" (или алкилен) включает C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ и C₁₈ алкильных групп. Также, например, "C₁ - C₆ алкил" или "C₁₋₆ алкил" означает алкил, содержащий от 1 до 6 углеродных атомов. Алкильные группы могут быть незамещёнными или по меньшей мере один атом водорода может быть замещён другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). Если употребляется "C₀ алкил" или "C₀ алкилен", это означает непосредственную связь.

Считают, что "алкенил" или "алкенилен" включает углеводородные цепи как линейной, так и разветвлённой конфигурации, содержащие указанное число углеродных атомов и одну или более, предпочтительно от одной до двух, углерод-углеродных двойных связей, которые могут находиться в любом положении вдоль цепи, обеспечивающем устойчивость молекулы. Например, считают, что "C₂-C₆ алкенил" или "C₂₋₆ алкенил" (или алкенилен) включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильные группы. Примеры алкенильных групп включают, но без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

"Алкинил" или "алкинилен" включает углеводородные цепи либо линейной, либо разветвлённой конфигурации, содержащие одну или более, предпочтительно, от одной до трёх, углерод-углеродных тройных связей, которые могут находиться в любом положении вдоль цепи, обеспечивающем устойчивость молекулы. Например, "C₂ - C₆ алкинил" или "C₂₋₆ алкинил" (или алкинилен) включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы, такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Применяемый в данной заявке термин "углеводородная цепь" включает "алкил", "алкенил" и "алкинил", если не указано иное.

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -О-алкильной группе. Например, "C₁-C₆ алкокси" или "C₁₋₆ алкокси" (или алкилокси) включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкоксигруппы. Примеры алкоксигрупп включают, но без ограничения, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Аналогично, "алкилтио" или "тиоалкокси" означает алкильную группу по определению выше с указанным числом углеродных атомов, связанных атомом серы; например -S- и этил-S-.

"Галоид" или "галоген" включает фтор, хлор, бром и иод. Предполагается, что "галогеналкил" включает как разветвлённые, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное число углеродных атомов, замещённых 1 или более атомов галогенов. Примеры галогеналкилов включают, но без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила включают также "фторалкил", который охватывает как разветвлённые, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное число углеродных атомов, замещённых 1 или более атомов фтора.

"Галогеналкокси" или "галогеналкилокси" означает галогеналкильную группу по определению выше с указанным числом углеродных атомов, связанных через кислородный мостик. Например, предполагается, что "C₁₋₆ галогеналкокси" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ галогеналкоксигруппы. Примеры галогеналкоксигрупп включают, но без ограничения, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Аналогично, "галогеналкилтио" или "тиогалогеналкокси" означает галогеналкильную группу по определению выше с указанным числом углеродных атомов, связанных через атом серы ("серный мостик"); например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические системы. Например, считают, что "C₃-C₆циклоалкил", или "C₃₋₆ циклоалкил" включает C₃, C₄, C₅ и C₆ циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвлённые циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение "циклоалкил". Термин "циклоалкенил" относится к циклизированным алкенильным группам. Предполагается, что C₄₋₆ циклоалкенил включает C₄, C₅ и C₆ циклоалкенильные группы. Примеры циклоалкенильных групп включают, но без ограничения, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил.

Полагают, что в данном контексте "карбоцикл", "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" означает любое устойчивое 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое кольцо (систему) или бициклическую систему, или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членную бициклическую или трициклическую углеводородную систему, причём каждая из этих систем (колец) может быть насыщенной, частично насыщенной, ненасыщенной или ароматической. Примеры таких карбоциклов включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидрофуранил (тетралин). Как показано выше в данном описании, мостиковые циклы также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Если не указано иное, предпочтительные карбоциклы представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, инданил и тетрагидронафтил. Когда употребляется термин "карбоцикл", предполагается, что он включает "арил". Мостиковый цикл образуется, когда один или более, предпочтительно, от одного до трёх, углеродных атомов связывают два не прилегающих углеродных атома. Предпочтительные мостики представляют собой один или два углеродных атома. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическую систему. Когда цикл становится мостиковым, заместители, перечисленные для цикла, могут присутствовать в мостике.

В контексте настоящей заявки предполагается, что термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая функциональная группа" означает устойчивую 9- или 10-членную карбоциклическую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из углеродных атомов. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо (цикл), конденсированное со вторым кольцом, и второе кольцо является 5- или 6-членным углеродным циклом, который является насыщенным, частично насыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть связана со своей боковой группой по любому углеродному атому, если при этом образуется устойчивая структура. Бициклическая карбоциклическая группа по данному описанию может замещаться по любому углеродному атому, если полученное соединение является устойчивым. Примерами бициклической карбоциклической группы являются, но без ограничения, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

"Арильные" группы относятся к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородам, включающим, например, фенил и нафтил. Арильные группы широко известны и описаны, например, в кратком химическом словаре Lewis, R.J., ed., Rowley's Condensed Chemical Dictionary, 15th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007). "C₆₋₁₀ арил" относится к фенилу и нафтилу.

Термин "бензил" в контексте настоящей заявки относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода замещён на фенильную группу.

Предполагается, что в контексте настоящей заявки термин "гетероцикл", "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" означает устойчивую 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую или бициклическую группу или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-или 14-членную полициклическую гетероциклическую группу (систему), которая является ненасыщенной, частично ненасыщенной или полностью ненасыщенной и которая содержит углеродные атомы и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включает любую полициклическую группу, где любые из гетероциклических колец по определению выше конденсированы с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы, необязательно, могут быть окисленными (т.е. N→O и S(O)_p, где p означает 0, 1 или 2). Атомы азота могут быть замещёнными или незамещёнными (т.е. N или NR, где R обозначает H или другой заместитель, по определению). Гетероциклическое кольцо может быть связано с боковой группой по любому гетероатому или углеродному атому, если при этом образуется устойчивая структура. Гетероциклические кольца по настоящему изобретению могут быть замещены по углеродному или азотному атому, если при этом образуется устойчивое соединение. Атом азота в гетероцикле, необязательно, может быть кватернизован. Когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, предпочтительно, чтобы эти гетероатомы не прилегали друг к другу (не были соседними).

Предпочтительно, чтобы общее число атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Когда употребляют термин "гетероцикл", предполагается, что он включает гетероарил.

Примеры гетероциклов включают, но без ограничения акридилил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтриазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дифтазолил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолпиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолопиридинил, изоксазолил, изоксазолпиридинил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолпиридинил,

оксазолидинилпиримидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, природооксазолил, пиридоимидазолил, пиридоиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2Н-пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные циклические и спироциклические соединения, содержащие, например, вышеприведённые гетероциклы.

Примеры от 5- до 10-членных гетероциклов включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1Н-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолопиридинил, имидазолопиридинил и пиразолопиридинил.

Примеры от 5- до 6-членных гетероциклов включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включены конденсированные циклические и спироциклические соединения, содержащие, например, вышеприведённые гетероциклы.

В контексте настоящей заявки предполагается, что термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" означает устойчивую 9- или 10-членную гетероциклическую систему, которая содержит два конденсированных цикла и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец (циклов) одно кольцо является 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим кольцом, представляющим собой 5-членное гетероарильное кольцо (цикл), 6-членное гетероарильное кольцо (цикл) или бензолное кольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично насыщенным или ненасыщенным и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензолным кольцом, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть связана с боковой группой по любому гетероатому или углеродному атому, если при этом образуется устойчивая структура. Бициклическая гетероциклическая группа по настоящему изобретению может быть замещена по углеродному или азотному атому, если при этом образуется устойчивое соединение. Если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, предпочтительно, чтобы эти гетероатомы не прилегали друг к другу (не были соседними). Предпочтительно, чтобы общее число атомов S и O в гетероцикле не превышало 1.

Примеры бициклической гетероциклической группы включают, но без ограничения, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1Н-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

В контексте настоящей заявки термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает устойчивую моноциклическую или полициклическую группу, которая включает по меньшей мере один гетероатом в цикле, такой как атом серы, кислорода или азота. Гетероарильные группы включают, но без ограничения, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолинил, изохинолинил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирролил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещёнными или незамещёнными. Атом азота является замещённым или незамещённым (т.е. N или NR, где R означает H или иной заместитель, по определению). Гетероатомы азота и серы могут, необязательно, быть окисленными (т.е. N→O и S(O)_p, где p означает 0, 1 или 2).

Примеры от 5- до 6-членных гетероариллов включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, имидазолил, имидазолидинил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил.

Под определение гетероцикла подпадают мостиковые гетероциклы. Мостиковый цикл наблюдается тогда, когда один или более, предпочтительно, от одного до трёх атомов (а именно, C, O, N или S) связывают два не прилегающих (не соседних) атома углерода или азота. Примеры мостиковых групп в цикле

(мостиков) включают, но без ограничения, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо (трициклическую систему). Если цикл является мостиковым, заместители, перечисленные для цикла, могут также присутствовать в мостике.

Термин "противоион" употребляется для описания отрицательно заряженного иона (частицы), такого как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат или сульфат, или положительно заряженного иона (частицы), такого как ион натрия (Na^+), калия (K^+), аммония (R_nNH_m^+ , где $n=0-4$ и $m=0-4$) и т.п.

Если в циклической структуре имеется цикл, изображённый пунктиром, это указывает на то, что циклическая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

В контексте настоящей заявки термин "аминозащитная группа" означает любую группу для защиты аминогруппы, известную в области органического синтеза, устойчивую к действию восстановителя-сложноэфирной группы, дизамещённого гидразина, R4-M и R7-M, нуклеофила, восстановителя на основе гидразина, активатора, сильного основания, пространственно затруднённого амина-основания и циклизующего агента. Такие аминозащитные группы, отвечающие этим критериям, включают группы, перечисленные в фундаментальных руководствах Wuts P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) и *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, vol. 3, Academic Press, New York (1981), содержание которых включено в настоящее изобретение посредством отсылки. Примеры аминозащитных групп включают, но без ограничения, следующие: (1) ацильные группы, такие как формил, трифтор-ацетил, фталил и *p*-толуолсульфонил; (2) ароматические карбаматы, такие бензилоксикарбонил (Cbz) и замещённые бензилоксикарбонилы, 1-(*p*-бифенил)-1-метилэтоксикарбонил и 9-флуоренил-метилоксикарбонил (Fmoc); (3) алифатические карбаматы, такие как трет-бутилоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, диизопропилэтоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил; (4) циклические алкилкарбаматы, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; (5) алкил-содержащие группы, такие как трифенилметил и бензил; (6) триалкилсилан, например триметилсилан; (7) тиолсодержащие группы, такие как фенилтиокарбонил и дитиасукциноил и (8) алкилсодержащие группы, такие как трифенилметил, метил и бензил; и замещённые алкилсодержащие группы, такие как 2,2,2-трихлорэтил, 2-фенилэтил и трет-бутил и триалкилсиланы, такие как триметилсилан.

Как отмечается в настоящей заявке, термин "замещённый" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменён на неводородную группу, при условии, что сохраняются нормальные валентности и что замена даёт в результате устойчивое соединение. В данном контексте двойные связи в цикле представляют собой двойные связи, образованные между двумя соседними атомами в цикле (например, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ или $\text{N}=\text{N}$).

В тех случаях, когда в соединениях по настоящему изобретению имеются атомы азота (например, аминогруппы), их можно превращать в N-оксиды обработкой окислителем (например, *m*CPBA и/или пероксидами водорода) с образованием других соединений по изобретению. Таким образом, полагают, что указанные и заявленные атомы азота охватывают как указанный азот, так и его производное - N-оксид ($\text{N}\rightarrow\text{O}$).

Когда переменное встречается более одного раза в любом компоненте или в формуле соединения, его определение в каждом случае является независимым от его определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа имеет 0-3 заместителя R, то эта группа, необязательно, может иметь вплоть до трёх заместителей R, и в каждом случае R выбран независимо от определения R.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь между двумя атомами в цикле, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в цикле. Когда заместитель перечисляется без указания атома, по которому такой заместитель связан с остальной частью молекулы соединения с данной формулой, то такой заместитель может быть связан по любому атому в таком заместителе.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только, если такие комбинации дают в результате устойчивые соединения.

Выражение "фармацевтически приемлемый" применяется в данной заявке по отношению к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, по результатам тщательной медицинской клинической оценки, пригодны для применения в контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или без другого нарушения или осложнения, соразмерного с адекватным соотношением польза/риск.

В контексте настоящей заявки выражение "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрываемых соединений, исходное соединение для которых модифицируют, получая его кислотно-аддитивные или основно-аддитивные соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли минеральных или органических кислот с основными группами, такими как амины; и соли щелочных металлов или органических групп с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, полученного, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная (соляная), бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная,

пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтионовая и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основную или кислую группу, обычными химическими методами. Как правило, такие соли можно получать по реакции этих соединений в виде свободной кислоты или свободного основания со стехиометрическим количеством соответствующего(ей) основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень соответствующих солей представлен в учебнике-справочнике Allen, Jr., L.V., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), содержание которого включено в настоящее изобретение посредством отсылки. Соединения формулы I могут также иметь форму пролекарства. Любое соединение, которое превращается *in vivo* с образованием биоактивного вещества (т.е. соединения формулы I), является пролекарством в пределах объема и в соответствии с сущностью изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в уровне техники. Примеры таких пролекарственных производных см.:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), и Widder, K. et. al, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen P. et. al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard H. et al., J. Pharm. Sci, 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull, 32:692 (1984) и
- f) Rautio, J., ed., Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать гидролизуемые в физиологических условиях сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, поскольку гидролизуются в организме, давая соединения формулы I как таковые. Такие пролекарства, предпочтительно, вводят перорально, так как во многих случаях гидролиз происходит главным образом под влиянием пищеварительных (расщепляющих) ферментов. Парентеральное введение можно применять в тех случаях, когда сам сложный эфир является активным, или когда гидролиз происходит в крови. Примеры гидролизующихся в физиологических условиях сложных эфиров соединений формулы I включают C₁₋₆алкиловый, C₁₋₆алкилбензиловый, 4-метоксибензиловый, инданиловый, фталиловый, метоксиметиловый, C₁₋₆ алканоилокси-C₁₋₆алкиловый (например, ацетоксиметиловый, пивалоилоксиметиловый, или пропионилоксиметиловый), C₁₋₆ алкоксикарбонилокси-C₁₋₆алкиловый (например, метоксикарбонилоксиметиловый или этоксикарбонилоксиметиловый, глицилоксиметиловый, фенилглицилоксиметиловый, (5-метил-2-оксо-1,3-Диоксолен-4-ил)-метиловый) и другие общеизвестные сложные эфиры, гидролизующиеся в физиологических условиях, применяемые, например, в случае пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры можно получать обычными методами, известными в уровне техники.

Получение пролекарств хорошо известно в уровне техники и описано, например, в руководствах: King F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd Edition, reproduced (2006)); Testa B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Предполагается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, входящих в состав соединений по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие один и тот же атомный номер, но разные массовые числа. Например, но без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. В ядре дейтерия содержится один протон и один нейтрон, и масса дейтерия вдвое больше массы обычного водорода. Дейтерий может быть представлен такими символами, как ²H или "D". Термин "дейтерированный" в данном контексте, как таковой в применении к модификации соединения или группы, относится к замене одного или более атомов водорода, который(е) связан(ы) с атомом (атомами) углерода, на атом дейтерия. Изотопы углерода включают ¹³C и ¹⁴C.

Меченные изотопами соединения по изобретению, как правило, можно получать обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными способам по настоящему описанию, применяя подходящий меченный изотопом реагент вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Такие соединения имеют различные области применения, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами, или для визуализации соединений по настоящему изобретению, связанных с биологическими рецепторами, *in vivo* или *in vitro*.

Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекул растворителя, либо органического, либо неорганического. Эта физическая ассо-

циация включает водородную связь. В некоторых случаях сольват можно выделять, например, когда одна или более молекул растворителя включена в кристаллическую решётку кристаллического твёрдого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут иметь регулярное расположение и/или неупорядоченное расположение. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо не стехиометрическое количество молекул растворителя. Термин "сольват" охватывает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают, но без ограничения, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Методы сольватации обычно известны в уровне техники.

Ниже даются сокращения, применяемые в настоящей заявке: "1 x" означает однократно, один раз, "2 x" означает дважды, "3 x" означает трижды, "°C" означает градусы Цельсия, "экв" означает эквивалент или эквиваленты, "г" означает грамм или граммы, "мг" означает миллиграмм или миллиграммы, "л" означает литр или литры, "мл" означает миллилитр или миллилитры, "мкл" означает микролитр или микролитры, "N" означает нормальный, "M" означает молярный, "ммоль" означает миллимоль или миллимоли, "мин" означает минуту или мин, "ч" означает час или ч, "rt" означает комнатная температура, "RT" означает время удерживания, "атм" означает атмосфера, "psi" означает фунт на квадратный дюйм, "конц." означает концентрированный, концентрат, "aq" означает "водный", "нас" или "насыщ" означает насыщенный, "MW" означает молекулярная масса, "Tпл" означает температура плавления, "MS" или "Mass Spec" означает масс-спектрометрия, "ESI" означает масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, "HR" означает высокое разрешение, "HRMS" означает масс-спектрометрия высокого разрешения, "LCMS" означает жидкостная хроматография/масс-спектрометрия, "HPLC" означает высокоэффективная жидкостная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления, "RP HPLC" означает обращённо-фазовая HPLC, "TLC" или "tlc" означает тонкослойная хроматография, "NMR", "ЯМР" означает спектроскопия ядерного магнитного резонанса, "" означает ядерный эффект Оверхаузера при ЯМР-спектроскопии, "¹H" означает протон, "δ" означает дельта, "s" означает синглет, "d" означает дублет, "t" означает триплет, "q" означает квартет, "m" означает мультиплет, "br" означает уширенный, "Hz" означает герц и "α", "β", "R", "S", "E", "Z" и "ee" означают стереохимические обозначения, известные специалисту в данной области техники.

AcOH или HOAc	уксусная кислота
ACN	ацетонитрил
Alk	алкил
BBr ₃	трибромид бора

Bn	бензил
Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
BOP реагент	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -бутил
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -бутанол
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
Cbz	карбобензилокси
CDCl ₃	дейтерохлороформ
CD ₃ OD	дейтерометанол
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN	ацетонитрил
CHCl ₃	хлороформ
CO ₂	диоксид углерода
DCM	Дихлорметан
DIEA, DIPEA или основание Хюнига	диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
Et	этил
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
HCl	хлористоводородная (соляная) кислота
HOAT	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
K ₂ CO ₃	калия карбонат
K ₂ HPO ₄	калия гидрофосфат
LCMS	жидкостная хроматография масс-спектрометрия

LiHMDS	лития бис(триметилсилил)амид
LG	уходящая группа
Me	метил
MeOH	метанол
MgSO ₄	магния сульфат
MsOH или MSA	метилсульфокислота
NBS	N-бромсукцинимид
NaCl	натрия хлорид
Na ₂ CO ₃	натрия карбонат
NaHCO ₃	натрия бикарбонат
NaOH	натрия гидроксид
Na ₂ SO ₄	натрия сульфат
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	аммония хлорид
NH ₄ OAc	аммония ацетат
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd(OAc) ₂	палладия(II) ацетат
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
PG	защитная группа
Ph	фенил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
<i>i</i> -PrOH or IPA	изопропанол
Rt	время удерживания
SiO ₂	кремния диоксид
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TiCl ₄	титана тетрахлорид
T3P®	циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты

Соединения по настоящему изобретению можно получать различными способами, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать способами, описанными ниже, совместно с синтетическими методами, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, что должно быть ясно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, способы, описанные ниже. Реакции осуществляли в растворителе или в смеси растворителей, подходящих для используемых реагентов и материалов и применимых для осуществляемых превращений. Специалисты в области органического синтеза понимают, что функциональная группа, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предполагаемым превращениям. Иногда требуется решение изменить порядок стадий синтеза или предпочесть одну конкретную схему синтеза другой, чтобы получить нужное соединение по изобретению.

Новые соединения по данному изобретению можно получать, применяя реакции и методики, описанные в данном разделе. Также следует понимать, что в представленном ниже описании методов синтеза все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, атмосфера реакции, температура реакции, продолжительность эксперимента и способы обработки выбраны таким образом, чтобы соответствовать стандартным условиям для данной реакции, что conditions standard for that reaction, which легко поймёт специалист в данной области. Ограничения для заместителей, совместимых с условиями

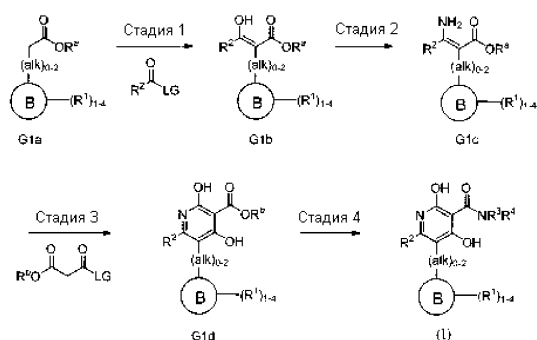
реакции, будут очевидны для специалиста в данной области, и в этом случае следует применять иные методы.

Синтез

Соединения формулы (I) можно получать с применением иллюстративных способов, описанных в нижеприведённых схемах и в демонстрационных примерах, а также в релевантных опубликованных литературных методиках, которые используют специалисты в данной области. Типичные методики и реагенты для этих реакций представлены ниже и в демонстрационных примерах. Введение защитной группы и её снятие (депротекция) в представленных ниже способах можно осуществлять методами, хорошо известными в области органического синтеза (см., например, справочник Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007)). Общие методы органического синтеза и превращений функциональных групп представлены в книгах: Trost B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), и в приведённых в них ссылках.

Соединения (I) можно получать, как представлено на схеме 1.

Схема 1



На стадии 1 получают соединения формулы G1b конденсацией сложного эфира формулы G1a с кислотой R^2CO-LG , где LG обозначает уходящую группу (такую как галогены и т.п.). Предпочтительными растворителями являются простые эфиры (такие как тетрагидрофуран, диоксан и т.п.) и полярные апротонные растворители (например, N,N-диметилформамид). Предпочтительными основаниями являются амиды металлов (например, такие как бис(триметилсилил)амид лития и диизопропиламид лития и т.п.) и гидриды металлов (такие как гидрид натрия и т.п.).

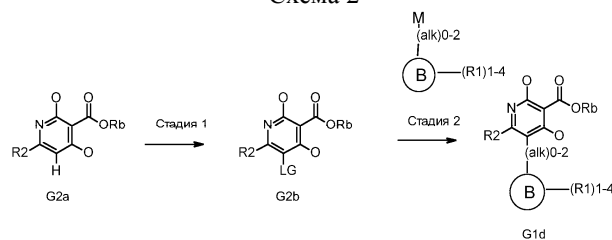
На стадии 2 получают соединения формулы G1c по реакции конденсации соединений формулы G1b с аммиаком. Предпочтительными источниками аммиака являются аммиак (газ) или его соли (такие как ацетат аммония, формиат аммония и т.п.). Предпочтительными растворителями являются спирты (такие как метанол, этанол и т.п.).

На стадии 3 получают соединения пиридина формулы G1d из соединений формулы G1c по реакции конденсации с производными малоновой кислоты R^3OCOCH_2CO-LG , где LG обозначает уходящую группу (такую как галогены или алкоксиды, например, этоксид и т.п.) в присутствии основания. Процесс можно осуществлять в одну стадию или постадийно. Предпочтительными растворителями на первой стадии двухстадийного процесса являются галогенированные растворители (такие как DCM и т.п.), простые эфиры (такие как тетрагидрофуран, диоксан и т.п.) и вода. Предпочтительными основаниями на первой стадии двухстадийного процесса являются третичные амины (например, TEA, DIEA и т.п.) и карбонаты, бикарбонаты, гидроксиды щелочных металлов (такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия, гидроксид натрия и т.п.). Предпочтительными растворителями на второй стадии и в одностадийном процессе являются спирты (такие как MeOH и EtOH и т.п.). Предпочтительными основаниями на второй стадии и в одностадийном процессе являются алкоксиды щелочных металлов (такие как этоксид натрия и т.п.).

На стадии 4 получают соединения формулы (I) из соответствующих сложных эфиров формулы G1d по реакции с аминами NHR^3R^4 . Предпочтительными условиями реакции является нагревание при повышенной температуре (например, от 100 до 160°C) в микроволновом реакторе, а предпочтительными растворителями являются этанол и DMF. Или же соединения формулы (I) можно получать из соответствующих сложных эфиров Формулы G1d и аминов NHR^3R^4 в присутствии катализатора. Предпочтительными катализаторами являются 1-гидрокси-7-азабензотриазол (НОАТ) и трет-бутоксид циркония (IV) ($Zr(OtBu)_4$), а предпочтительным растворителем является толуол.

Способ, альтернативный способу получения соединений формулы G1d, представленному на схеме 1, показан на схеме 2.

Схема 2



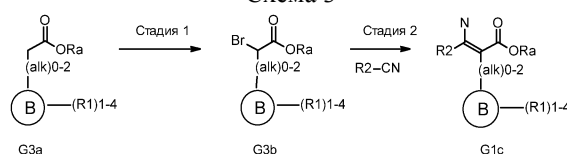
На стадии 1 получают соединения формулы G2b из соединений формулы G2a (полученных, как описано в MW2007/197478), где LG обозначает уходящую группу (такую, как галогены, предпочтительно, бром). Предпочтительные реагенты для включения в уходящую группу представляют собой источники брома (такие как элементарный бром и NBS и т.п.). Предпочтительными растворителями являются галогенированные растворители (такие как DCM и т.п.).

На стадии 2 получают соединения формулы G1d по реакции сочетания металлоорганического реагента $M-(alk)_{0-2}-\text{B}-(R^1)_{1-4}$ с соединением формулы G2b.

Металлоорганический реагент $M-(alk)_{0-2}-\text{B}-(R^1)_{1-4}$, предпочтительно получают реакцией алкилбороновой кислоты или её эфира $B(OR)_2-(alk)_{0-2}-\text{B}-(R^1)_{1-4}$, R = H или алкил, в присутствии соединения переходного металла в качестве катализатора (такого как $Pd(PPh_3)_4$ и $Pd(OAc)_2$ и т.п.). Предпочтительными растворителями являются простые эфиры (такие как тетрагидрофуран, диоксан и т.п.), апротонные растворители (такие как толуол и т.п.) и вода. Предпочтительными основаниями являются карбонаты и бикарбонаты щелочных металлов (такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия и т.п.).

Или же соединения формулы G1c, см. Схему 1, можно получать, как описано на схеме 3.

Схема 3



На стадии 1 соединения формулы G3b получают бромированием сложного эфира формулы G3a. Предпочтительными источниками брома являются элементарный бром и NBS и т.п. Предпочтительными растворителями являются простые эфиры (такие как тетрагидрофуран, диоксан и т.п.). Предпочтительными основаниями являются амиды металлов (например, такие как бис(триметилсилил)амид лития и диизопропиламид лития и т.п.) и гидриды металлов (такие как гидрид натрия и т.п.).

На стадии 2 соединения формулы G1c получают из соединений формулы G3b конденсацией с нитрилом R^2-CN в присутствии переходного металла. Переходным металлом является цинк, и можно применять сокатализатор (оксид цинка, алкилсульфоновые кислоты и т.п. Можно применять инертные растворители, такие как простые эфиры (например, тетрагидрофуран, диоксан и т.п.) и апротонные растворители (такие как толуол и т.п.), предпочтительно, реакцию проводят без растворителей (с реагентами в чистом виде).

IV. Биологические свойства

APJ рецептор был открыт в 1993 г. как орфанный рецептор, сопряжённый с G белком (GPCR), а впоследствии было обнаружено, что он распознаёт апельсиновый пептид в качестве его эндогенного лиганда. Он принадлежит к классу A GPCRs и имеет классическую структуру - 7-трансмембранных доменов, демонстрирующую максимальную гомологию с последовательностью AT1-рецептора ангиотензина (обзор см. Pitkin S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342 (2010)). APJ экспрессируется в самых различных периферических тканях и в CNS (ЦНС) и демонстрирует сравнительно высокий уровень экспрессии в плаценте, миокарде, эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, клетках гладких мышц, а также в кардиомиоцитах (Klein J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2): 198-211(2005)). Пептид апелин первоначально идентифицировали в экстракте бычьего желудка, и до сих пор он остаётся единственным известным эндогенным лигандом и агонистом APJ рецептора (Tatemoto K. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 255: 471-476 (1998)). Тканевая экспрессия гена апелина зеркально отражает паттерн экспрессии APJ и, как было предположено, действует аутокринным или паракринным образом, и часто приводится в качестве примера "системы апелин-APJ". Ген апелина кодирует пептид-предшественник из 77 аминокислот, который расщепляется с образованием зрелого секретированного пептида, претерпевающего последующее протеолитическое расщепление с образованием более коротких C-концевых фрагментов. Апелин-36, -17 и -13 представляют собой главные активные формы, причём пироглутаматный апелин-13 является самой устойчивой и самой распространённой формой в сердечной ткани (Maguire J.J. et al., *Hypertension*, 54(3): 598-604 (2009)). У апелина наблюдается очень короткий период полужизни в кровотоке, предположительно менее 5 мин (Jarr A.G. et al., *Circulation*, 121(16): 1818-1827 (2010)).

Известно, что активация APJ рецептора замедляет стимулированное форсколином повышение уровня циклического AMP (сAMP), чувствительное к коклюшному токсину, что указывает на связывание с

G β белками. Сообщают, что аффинность связывания апелина и величины EC₅₀ в анализе сAMP лежат в субнанолярном диапазоне (обзор см. Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342(2010)). Помимо ингибирования сAMP активация APJ рецептора ведёт также к пополнению β -аррестина, интернализации рецептора и активации внеклеточно регулируемых киназ (ERKs) (обзор см. Klein J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2): 198-211 (2005)). Какой из этих механизмов передачи сигнала способствует модуляции последующих физиологических эффектов апелина, в настоящее время неясно. Показано, что APJ рецептор взаимодействует с AT1 рецептором. Хотя апелин не связывает AT1, а ангиотензин II не связывает APJ, было высказано предположение (постулировано), что некоторые виды физиологической активности апелина опосредуются, по меньшей мере частично, функциональным антагонизмом пути ангиотензина II и AT1 рецептора (Chun, A.J. et al, *J. Clin. Invest.*, 118(10): 3343-3354 (2008)).

Также желательны и предпочтительно найти соединения с предпочтительными и улучшенными характеристиками по сравнению с известными агентами для лечения HF, в одной или более нижеприведённых категорий, которые даны в качестве примеров, но не с целью ограничения: (a) фармакокинетические свойства, включая биодоступность при пероральном приёме, период полужизни и клиренс; (b) фармацевтические свойства; (c) требования к дозировке; (d) факторы, которые снижают отношение пиковой к наименьшей остаточной концентрации лекарства в плазме крови; (e) факторы, которые повышают концентрацию активного лекарства на рецепторе; (f) факторы, которые снижают передрасположенность к лекарственно-лекарственным взаимодействиям; (g) факторы, которые снижают возможность вредных побочных эффектов, включая селективность по отношению к другим биологическим мишеням; и (h) улучшенный терапевтический индекс.

В данном контексте термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих.

В данном контексте термин "субъект" относится к любому человеческому или нечеловеческому организму, которому могло бы принести пользу лечение агонистом APJ. Примеры субъектов включают людей любого возраста с повышенным риском (с факторами риска) развития сердечной недостаточности и её осложнений, стенокардии, ишемии, ишемии сердечной мышцы, инфаркта миокарда, реперфузионного повреждения, рестеноза после ангиопластики, гипертонии, сосудистых осложнений диабета, ожирения или эндотоксемии, инсульта, а также атеросклероза, болезни коронарных артерий, острого коронарного синдрома и/или дислипидемии.

В данном контексте "лечение" или "терапия" охватывает лечение болезненного (патологического) состояния у млекопитающего, в частности у человека, и включает: (a) ингибирование болезненного состояния, т.е. прекращение его развития; и/или (b) ослабление болезненного состояния, т.е. иницирование регрессии болезненного состояния.

В данном контексте "профилактика" означает профилактическое лечение болезненного состояния с целью уменьшить и/или минимизировать риск его возникновения и/или уменьшить риск рецидива болезненного состояния посредством введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Пациентов для профилактического лечения можно отбирать с учётом факторов, заведомо повышающих риск клинического патологического состояния по сравнению с общей популяцией. Для проведения профилактического лечения патологическое состояние может уже присутствовать или ещё не присутствовать. "Профилактическое лечение можно разделить на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение с целью уменьшить или минимизировать риск болезненного состояния у пациента, которое ещё не имеет клинических проявлений, тогда как вторичная профилактика определяется как минимизация или уменьшение риска рецидива или второго рецидива того же самого или аналогичного клинического болезненного состояния.

В данном контексте "предупреждение", "предотвращение" охватывает превентивное лечение субклинического болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, направленное на уменьшение возможности возникновения клинического болезненного состояния. Пациентов для превентивного лечения отбирают с учётом факторов, заведомо повышающих риск возникновения клинического патологического состояния по сравнению с общей популяцией.

Предполагается, что "терапевтически эффективное количество" включает количество соединения по настоящему изобретению, которое, при индивидуальном введении или при введении в комбинации, эффективно модулирует APJ и/или предупреждает или лечит расстройства, перечисленные в настоящей заявке. В применении к комбинации термин относится к общему количеству активных ингредиентов, которые дают превентивный (профилактический) или терапевтический эффект при совместном, последовательном (серийном) или одновременном введении.

A. Методы анализа

Анализ внутриклеточного накопления сAMP

Для определения активности соединений использовали клетки HEK293, устойчиво экспрессирующие человеческий APJ рецептор. Культивированные клетки выделяли и ресуспендировали в буфере для анализа сAMP методом гомогенной разрешённой во времени флуоресценции (HTRF) (Cisbio cat; #62AM4PEJ). Анализ проводили в 384-луночных планшетах (Perkin-Elmer; cat #6008289) согласно про-

токолу анализа, предоставленному производителем. Серийные разведения соединения вместе с аналитическим буфером, содержащим 0.2 нМ IBMX и 2 мкМ форсколина, добавляли в каждую лунку, содержащую 5,000 клеток, и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли сАМР D2 реагент в буфере для лизиса с последующим добавлением EuK антителя (Cisbio; cat #62AM4PEJ) и инкубировали в течение 60 мин. С помощью флуориметра измеряли коэффициент флуоресцентной эмиссии. Внутриклеточные концентрации сАМР (стимулированное соединение ингибирование опосредованного форсколином продуцирования сАМР) рассчитывали экстраполяцией стандартной кривой с использованием известных концентраций сАМР. Значения EC_{50} получали аппроксимацией данных к сигмоидальной кривой концентрация-эффект с изменяемым наклоном. Максимальное достигаемое ингибирование индуцированных форсколином уровней сАМР (Y_{max}) для каждого соединения выражали в процентах относительно ингибирования в результате использования пироглутаматного пептида апелина-13 ((Pug1)апелин-13), которое принимают за 100%.

Соединения по примерам, раскрываемые ниже, тестировали в APJ *in vitro* анализах, описанных выше, и было обнаружено, что они обладают активностью циклического АМР человеческого APJ (hcAMP). Значение EC_{50} для каждого соединения представлено в конце описания примеров.

Соединения по настоящему изобретению обладают активностью в качестве агонистов APJ рецептора и, следовательно, могут применяться при лечении заболеваний, ассоциированных с APJ активностью. Соответственно, соединения по настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно, людям, для лечения различных заболеваний и расстройств, включая, но без ограничения, лечение, предупреждение или замедление прогрессирования сердечной недостаточности, болезни коронарных артерий, заболевания периферических кровеносных сосудов, атеросклероза, диабета, метаболического синдрома и его осложнений, гипертонии (артериальной гипертензии), лёгочной гипертензии, цереброваскулярных болезней, мерцательной аритмии, стенокардии, инсульта, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, реперфузионного повреждения, рестеноза после ангиопластики, сосудистых осложнений при диабете и ожирении.

Биологическая активность приведённых в примерах соединений по настоящему изобретению, описанная выше анализом, представлена в конце каждого примера. APJ сАМР EC_{50} активность колеблется в следующих диапазонах: A = 0.01 - 10 нМ; B = 10.01 - 100 нМ; C = 100.01 - 300 нМ.

V. Фармацевтические композиции, составы и комбинации

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться для любой из целей, описанных выше, любым подходящим методом, например, пероральным, например, в виде таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с пролонгированным и замедленным высвобождением), драже, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий (включая наносуспензии, микросуспензии, высушенные распылением дисперсии), сиропов и эмульсий; подъязычным; трансбуккальным; парентеральным способом, таким как подкожная, внутривенная, внутримышечная или внутригрудинная инъекция, или путём инфузии (например, в виде стерильных водных или неводных растворов для инъекций или суспензий); назальным способом, включая введение через назальные мембраны, например, при помощи спрея для ингаляции; топическим, например в виде крема или мази; или ректальным, например в виде суппозитория. Соединения могут вводиться в отдельности, но обычно вводятся вместе с фармацевтическим носителем, подобранным на основании выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по изобретению с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, обычно принятой в данной области техники для доставки биологически активных агентов животным, в частности млекопитающим, включая адьювант, эксципиент или носитель, такой как разбавители, консервирующие агенты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые вещества, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и распределяющие агенты, в зависимости от метода введения и вида лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые носители подбираются в зависимости от ряда факторов, хорошо известных среднему специалисту в данной области. Эти факторы включают, но без ограничения, вид и природу активного агента для составления рецептуры; вид субъекта, которому должна вводиться композиция, содержащая агент; намеченный путь введения композиции и терапевтическое показание для лечения. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твёрдые и полутвёрдые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, при этом такие дополнительные ингредиенты включают в состав по различным причинам, например, для стабилизации активного агента, связующих и т. п., хорошо известных среднему специалисту в данной области. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, влияющих на их выбор, можно найти в различных легко доступных источниках, таких как, например, Allen, Jr., L.V. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012).

Режим дозирования соединений согласно настоящему изобретению будет, конечно, зависеть от из-

вестных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и метода и пути его введения, вида, возраста, пола, здоровья, медицинского состояния и веса реципиента; природы и степени серьёзности симптомов; типа сопутствующего лечения; частоты лечения; метода введения, почечной и печёночной функций пациента и желательного эффекта.

Исходя из общего руководства, ежедневную пероральную дозу каждого активного ингредиента, используемого по назначению, выбирают в интервале между примерно 0.001 и примерно 5000 мг в день, предпочтительно между примерно 0.01 и примерно 1000 мг в день и наиболее предпочтительно между примерно 0.1 и примерно 250 мг в день. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы находятся в интервале от примерно 0.01 до примерно 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью. Соединения по изобретению могут вводиться однократно ежедневно или общая дневная доза может вводиться в виде разделённых доз два, три или четыре раз в день.

Обычно соединения по изобретению вводятся в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, эксципиентами или носителями (вместе называемыми в данной заявке фармацевтическими носителями), выбранными с учётом намеченной формы введения, например, в виде пероральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, и в соответствии с обычной фармацевтической практикой.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от примерно 1 до примерно 2000 мг активного ингредиента на единицу дозирования. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно содержится в количестве от примерно 0.1-95% в расчёте на общий вес композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и упаковывают в желатиновые капсулы No. 1.

Типичный препарат для инъекции готовят путём асептического помещения по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению (250 мг) в пробирку, асептического замораживания-сушки и герметизации. Для применения содержимое пробирки смешивают с 2 мл физиологического раствора для получения препарата для инъекций.

Настоящее изобретение включает в свой объём фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, терапевтически эффективное количество одного из соединений по изобретению, одного или в комбинации с фармацевтическим носителем. Соединения по изобретению могут применяться в отдельности, в комбинации с другими соединениями по изобретению, или в комбинации с одним или более другим(и) терапевтическим(и) агентом(ами), например агентами, используемыми при лечении сердечной недостаточности, или с другим фармацевтически активным материалом.

Соединения по изобретению могут применяться в комбинациях с другими APJ агонистами или с одним или более подходящими терапевтическими агентами, пригодными для лечения упомянутых выше заболеваний, включая агенты для лечения сердечной недостаточности, антигипертензивными агентами, антиатеросклеротическими агентами, антидислипидемическими агентами, антидиабетическими агентами, антигипергликемическими агентами, антигиперинсулинемическими агентами, антитромботическими агентами, антииритинопатическими агентами, антинейропатическими агентами, антинефропатическими агентами, антиишемическими агентами, агентами от ожирения, антигиперлипидемическими агентами антигипертриглицеридемическими агентами, антигиперхолестеролемическими агентами, антирестенозическими агентами, антипанкреатическими агентами, агентами, снижающими содержание липидов, аноретическими агентами, агентами, улучшающими память, агентами против слабоумия, агентами, способствующими улучшению познавательных способностей, подавителями аппетита и агентами для лечения заболеваний периферических артерий.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с дополнительным (-и) терапевтическим(и) агентом(ами), выбранными из одного или более, предпочтительно, из одного-трёх, следующих терапевтических агентов для лечения сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца: ACE ингибиторы, β -блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецептора ангиотензина II, нитраты, препараты дигиталиса, инотропные агенты и агонисты β -рецепторов, антигиперлипидемические агенты, агенты, повышающие HDL в плазме, антигиперхолестеролемические агенты, ингибиторы биосинтеза холестерина (такие как ингибиторы HMG CoA редуктазы), агонист LXR, пробукол, ралоксифен, никотиновая кислота, ниацинамид, ингибиторы абсорбции холестерина, секвестранты жёлчных кислот (такие как анионообменные смолы или четвертичные амины (например, холестирамин или колестипол), индукторы рецепторов липопротеинов низкой плотности, клофибрат, фенофибрат, бензофибрат, ципофибрат, гемфибризол, витамин B₆, витамин B₁₂, витамины-антиоксиданты, агенты против диабета, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антагонисты рецепторов фибриногена, аспирин и производные фибриновой кислоты.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более, предпочтительно одним-тремя антидиабетическими агентами в зависимости от желательной цели терапии. Исследования показывают, что модуляция диабета и гиперлипидемии может быть усовершен-

ствована добавлением второго агента при осуществлении терапевтического режима. Примеры антидиабетических агентов включают, но без ограничения, сульфонмочевины (такие как клорпропамид, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, глибурид, гликлазид, глиназа, глимепирид и глипизид), бигуаниды (такие как метформин), тиазолидиндионы (такие как циглитазон, пиоглитазон, троглитазон и росиглитазон), и родственные сенсibilизаторы инсулина, такие как селективные и неселективные активаторы PPAR α , и PPAR γ ; дегидроэпиандростерон (называемый также DHEA, или его конъюгированный сульфатный эфир, DHEA-SO $_4$); антиглюкокортикоиды; ингибиторы TNF α ; ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP4) (такой как ситаглиптин, саксаглиптин), агонисты или аналоги GLP-1 (такие как экзенатид), ингибиторы α -глюкозидазы (такие как акарбоза, миглитол и воглибоза), прамлинтид (синтетический аналог человеческого гормона амилина), другие стимуляторы секреции инсулина (такие как репаглинид, гликвидон и натеглинид), инсулин, а также терапевтические агенты, описанные выше для лечения сердечной недостаточности и атеросклероза.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более, предпочтительно, одним-тремя следующими агентами от ожирения, выбранными из фенилпропаноламина, фентермина, диэтилпропиона, мазиндола, фенфлурамина, дексфенфлурамина, фентирамина, агонистов β_3 -адренергических рецепторов; сибутрамина, ингибиторов желудочно-кишечных липаз (таких как орлистат) и лептины. Другие агенты, используемые для лечения ожирения и связанных с ним расстройств включают нейропептид Y, энтеростатин, холецистокинин, бомбесин, амилин, рецепторы гистамина H $_3$, модуляторы рецепторов дофамина D $_2$, меланоцит-стимулирующий гормон, кортикотропин-высвобождающий фактор, галанин и гамма-аминомасляную кислоту (GABA).

Вышеуказанные другие терапевтические агенты, когда их применяют в комбинации с соединениями по изобретению, можно использовать, например, в тех количествах, которые указаны в Physicians' Desk Reference (Настольном справочнике врача), как указано выше для пациентов, или как определяет средний специалист в данной области.

Особенно в случае однократной лекарственной формы имеется возможность, что между соединёнными активными ингредиентами происходит химическое взаимодействие. По этой причине, когда соединение согласно данному изобретению и второй терапевтический агент соединяются в единичной стандартной лекарственной форме, рецептура составляется так, что, хотя активные ингредиенты соединены в единичной стандартной лекарственной форме, физический контакт между активными ингредиентами минимизируется (то есть, уменьшается). Например, один активный ингредиент может иметь энтеропокрытие. При наличии энтеропокрытия на одном из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между соединёнными активными ингредиентами, но также регулировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, что один из этих компонентов не высвобождается в желудке, но высвобождается в кишечнике. Один из активных ингредиентов также может иметь покрытие из материала, который влияет на пролонгированное высвобождение в желудочно-кишечном тракте и также служит для минимизации физического контакта между соединёнными активными ингредиентами. Далее компонент пролонгированного высвобождения может дополнительно содержать энтеропокрытие таким образом, что высвобождение этого компонента возникает только в кишечнике. Ещё один подход включает образование комбинированного продукта, в котором один компонент имеет покрытие из полимера с пролонгированным высвобождением и/или полимера с высвобождением в кишечнике, и другой компонент также покрыт полимером, гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMC) с низкой вязкостью, или другими подходящими материалами, известными из уровня техники, для того, чтобы разделить активные компоненты в ещё большей степени. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие пути минимизации контакта между компонентами комбинированных продуктов по данному изобретению, независимо от того, применяются они в виде единичной стандартной лекарственной формы или вводятся в виде отдельных форм, но в одно и то же время одним и тем же образом, являются очевидными для специалистов в данной области, ознакомившихся с данной заявкой.

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться в отдельности или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Термины "введённый в комбинации" или "комбинированная терапия" означают, что соединение согласно настоящему изобретению и один или более дополнительных терапевтических агентов вводятся совместно млекопитающему, которое подвергается лечению. При введении в комбинации каждый компонент может быть введён в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введён отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желательный терапевтический эффект.

Соединения согласно настоящему изобретению полезны также как стандартные или референсные соединения, например, как стандарт качества или контроля, в процессе тестов или анализов с участием APJ рецептора и активности апелина. Такие соединения могут быть представлены в коммерческом наборе, например, для применения при фармацевтическом исследовании, использующем APJ и апелин или активность при сердечной недостаточности. Например, соединение по данному изобретению может быть

использовано как референсное при проведении анализа для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это даст возможность экспериментатору убедиться в том, что анализ был проведён правильно и даст основу для сравнения, особенно, если испытуемое соединение было производным референсного соединения. При создании новых методов анализа или протоколов соединения по данному изобретению могут быть использованы для испытания их эффективности.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для диагностических анализов, ассоциированных с APJ и апелином.

Настоящее изобретение охватывает также изделие. Используемый в данной заявке термин "изделие" включает, но без ограничения, наборы и упаковки. Согласно данному изобретению изделие включает: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную в первом контейнере, при этом композиция содержит первый терапевтический агент, включающий соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и (c) листовку-вкладыш в упаковку, указывающий, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения и/или профилактики ряда заболеваний или расстройств, ассоциированных с APJ и апелином (как указано ранее). Согласно другому варианту листовка-вкладыш в упаковку указывает, что фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как указано ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения и/или профилактики ряда заболеваний или расстройств, ассоциированных с APJ и апелином. Изделие может также содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены в этом втором контейнере и компонент (c) расположен внутри или снаружи этого второго контейнера. Выражение "расположены в первом и втором контейнерах" означает, что соответствующий контейнер включает содержимое в пределах его границ.

Первый контейнер представляет собой ёмкость, используемую для помещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может служить для изготовления, хранения, перевозки и/или индивидуальной/массовой продажи. Первый контейнер может быть флаконом, сосудом, пробиркой, колбой, шприцем, тубиком (например, для приготовления крема) или любым другим контейнером, применяемым для изготовления, размещения, хранения или распределения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используют для помещения первого контейнера и, необязательно, листовки-вкладыша в упаковку. Примеры второго контейнера включают, но без ограничения, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), мешки и сумки. Листовка-вкладыш в упаковку может быть физически прикреплена к внешней стороне первого контейнера при помощи липкой ленты, клея, степлера или другим методом прикрепления, или она может располагаться внутри второго контейнера без физического прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, листовка-вкладыш в упаковку располагается снаружи второго контейнера. При расположении снаружи второго контейнера предпочтительно, чтобы листовка-вкладыш была физически прикреплена при помощи липкой ленты, клея, степлера или другим методом прикрепления. Альтернативно, она может прилегать или касаться наружной стороны второго контейнера, не будучи прикреплённой физически.

Листовка-вкладыш в упаковку является этикеткой, ярлыком, маркировочным знаком и т.п., которые содержат информацию, относящуюся к фармацевтической композиции, расположенной в первом контейнере. Информация обычно определяется надзорным органом, управляющим областью, где должно продаваться изделие (например, Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (United States Food and Drug Administration)). Предпочтительно, чтобы листовка-вкладыш конкретно содержала указания о назначениях, для которых фармацевтическая композиция была одобрена. Листовка-вкладыш может быть изготовлена из любого материала, на котором можно прочесть информацию, содержащуюся на ней или в ней. Предпочтительно, если листовка-вкладыш является запечатываемым материалом (например, бумагой, пластиком, картоном, фольгой, наклеиваемой бумагой или пластиком и т.д.), на котором формируется желательная информация (например, печатается или наносится).

Другие признаки настоящего изобретения станут очевидными из следующего описания примерных вариантов, которые приведены для иллюстрации данного изобретения и не ограничивают это изобретение.

VI. Примеры

Следующие примеры приведены как иллюстративные, отражающие частичный объём и конкретные варианты данного изобретения и не предназначены для ограничения объёма изобретения. Сокращения и химические символы имеют своё обычное и принятое значение, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные в данной заявке, были получены, выделены и охарактеризованы с использованием схем и других методов, описанных в данной заявке, или могут быть получены этими же методами.

Поскольку средний специалист в данной области знает, что молекула пиридона может подвергаться таутомеризации с образованием его кето- и енольных форм, как показано на следующем уравнении, где R^1, R^2, R^3 и R^4 указаны выше, данная заявка охватывает все возможные таутомеры, даже когда структура описывает только один из них.



Описание аналитических методов LCMS:

Метод А: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 АСN:вода с 10 мМ NH₄ОAc; подвижная фаза В: 95:5 АСN:вода с 10 мМ NH₄ОAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдержка 0.75 мин при 100% В; скорость истечения: 1.11 мл/мин; детекция: УФ при длине волны 220 нм.

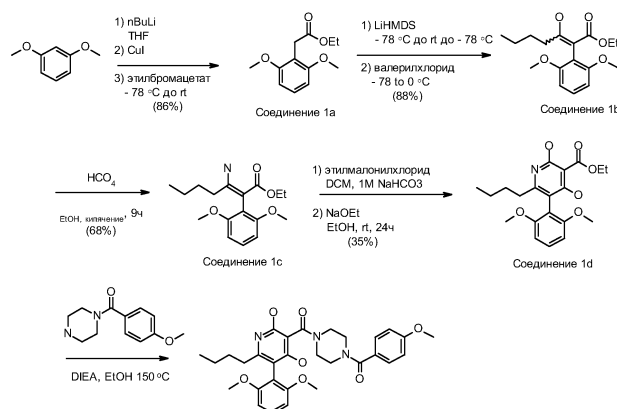
Метод В: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 АСN:вода с 0.1% ТFA; подвижная фаза В: 95:5 АСN:вода с 0.1% ТFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдержка 0.75 мин при 100% В; скорость истечения: 1.11 мл/мин; детекция: УФ при длине волны 220 нм.

Метод С: Колонка: PHENOMENEX® Luna 3 мкм C18 (2.0 × 30 мм); подвижная фаза А: 10:90 МеОН:вода с 0.1% ТFA; подвижная фаза В: 90:10 МеОН:вода с 0.1% ТFA; градиент: 0-100% В в течение 2 мин, затем выдержка 1 мин при 100% В; скорость истечения: 1 мл/мин; детекция: УФ при длине волны 220 нм.

Метод D: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0.1% ТFA; подвижная фаза В: АСN с 0.1% ТFA; градиент: 2-98% В в течение 1 мин, затем выдержка 0.5 мин при 98% В; скорость истечения: 0.8 мл/мин; детекция: УФ при длине волны 220 нм.

Метод E: Колонка: Phenomenex Luna 3 мкм C 18(2) 2.0 × 30 мм; подвижная фаза А: 10:90 МеОН:вода с 10 мМ NH₄ОAc; подвижная фаза В: 90:10 МеОН:вода с 10 мМ NH₄ОAc; градиент: 0-100% В в течение 2 мин; скорость истечения: 1.11 мл/мин; детекция: УФ при длине волны 220 нм.

Пример 1. 6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-карбонил]пирдин-2,4-диол



Пример 1

Соединение 1a. Этил 2-(2,6-диметоксифенил)ацетат

К раствору 1,3-диметоксибензола (3.3 мл, 25 ммоль) в THF (40 мл) по каплям добавляли 2.5 М nBuLi в гексане (10 мл, 25 ммоль) в течение 10 мин, затем смесь перемешивали в течение 2 ч. Медленно добавляли измельченный йодид меди(I) (2.38 г, 12.5 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч, она становилась гомогенной. Полученную смесь охлаждали до -78°C, затем по каплям добавляли этилбромацетат (2.8 мл, 25 ммоль) в течение 20 мин. Удаляли холодную баню и давали смеси нагреться до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением воды, затем добавляли Et₂O и фильтровали смесь через целит. Фильтрат разбавляли 1.5N K₂HPO₄ и экстрагировали при помощи Et₂O (2×). Соединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-15% EtOAc/гексан с получением соединения 1a (4.8 г, выход 86%) в виде светло-коричневого масла, которое затвердевало при стоянии. LCMS (Метод E) Rt = 1.90. MS m/z = 225.1 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H).

Соединение 1b. Этил 2-(2,6-диметоксифенил)-3-гидроксигепт-2-еноат

К раствору соединения 1a (1.50 г, 6.7 ммоль) в THF (14 мл) при -78°C по каплям добавляли 1.0 М LHMDS в THF (16.7 мл, 16.7 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Удаляли холодную баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь охлаждали до -78°C, затем по каплям добавляли валерилхлорид (1.34 мл, 11.0 ммоль) и давали смеси нагреться до 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Реакцию гасили добавлением насыщенного NH₄Cl и экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Соединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на сили-

кагеле, элюируя смесью 0-30% EtOAc/гексан с получением изомерной смеси Соединения 1b (1.80 г, выход 88%) в виде прозрачного бесцветного масла. LCMS (Метод C) Rt = 2.21. MS m/z = 309.1 (M+H).

^1H NMR основного изомера (400 MHz, CDCl_3) δ 13.22 (s, 7.26-7.22 (m, 1H), 6.56 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 5H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.14 (t, J=12 Hz, 3H), 0.77 (t, J=7.3 Hz, 3H).

Соединение 1c. Этил 3-амино-2-(2,6-диметоксифенил)гепт-2-еноат

К смеси соединения 1b (1.8 г, 5.9 ммоль) и формиата аммония (1 г, 29 ммоль) в абсолютном этаноле (35 мл) добавляли молекулярные сита, затем нагревали при кипении в течение 10 ч. Давали смеси нагреться до комнатной температуры, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Экстракты сушили (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-35% EtOAc/гексан с получением соединения 1c (1.2 г, выход 68%) в виде прозрачного бесцветного масла. LCMS (Метод C) Rt = 1.84 мин. MS m/z = 308.1 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.05 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.18 (dt, J=15.0, 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.73 (t, J=7.4 Hz, 3H).

Соединение 1d. Этил 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксиникотинат

К раствору соединения 1c (1.20 г, 4.0 ммоль) в смеси DCM (20 мл) и 1N NaHCO_3 (24 мл, 24 ммоль) по каплям добавляли раствор этилмалонилхлорида (1.5 мл, 12 ммоль) в DCM (5 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь разбавляли DCM, слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×). Соединённые органические экстракты промывали насыщенным NH_4Cl и рассолом и сушили (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в абсолютном EtOH (20 мл), затем добавляли 2.5M этоксида натрия в этаноле (6.4 мл, 16 ммоль) и перемешивали смесь в течение 24 ч, образовывался осадок. Смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, затем разбавляли насыщенным NH_4Cl и водный слой экстрагировали при помощи DCM (3×). Соединённые экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), декантировали и концентрировали при пониженном давлении, используя целит. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 5-75% EtOAc/DCM с получением соединения 1d (0.52 г, выход 35%) в виде твёрдого продукта белого цвета. LCMS (Метод C) Rt = 1.95 мин. MS m/z = 376.1 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.30 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.09 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.37-1.23 (m, 5H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.4 Hz, 3H).

Пример 1. 6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-карбонил]пирин-2,4-диол

К суспензии соединения 1d (25 мг, 0.067 ммоль) в этаноле (0.5 мл) добавляли (4-метоксифенил)(пиперазин-1-ил)метанон, HCl (21 мг, 0.080 ммоль). Полученную смесь нагревали при микроволновом облучении при 150°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом обращённо-фазовой хроматографии HPLC с получением соединения по примеру 1 (28 мг, выход 77%). LCMS (Метод C) Rt = 1.79 мин, m/z = 550.1 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.57 (br. s., 8H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H). Человеческий APJ cAMP EC₅₀ диапазон эффективных концентраций C.

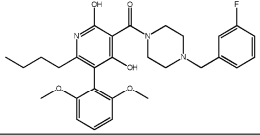
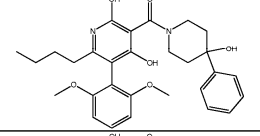
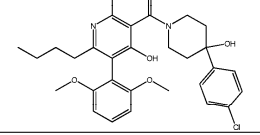
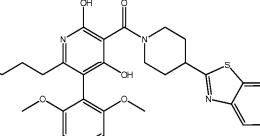
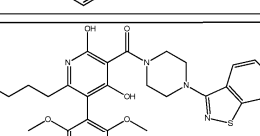
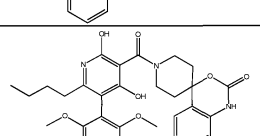
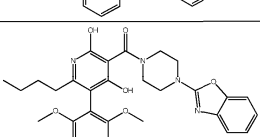
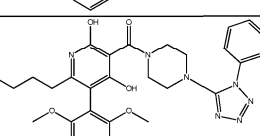
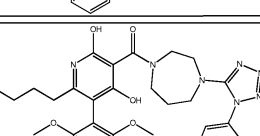
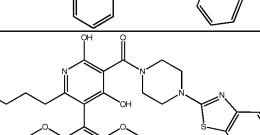
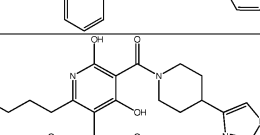
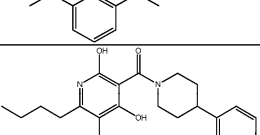
Соединения по примерам 2-7, 10-34 и 41-69 были получены по общей методике, описанной в примере 1.

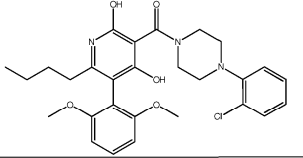
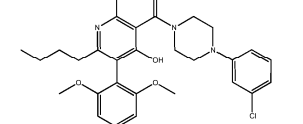
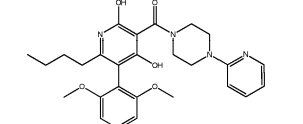
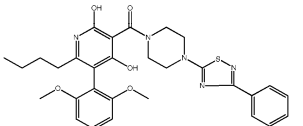
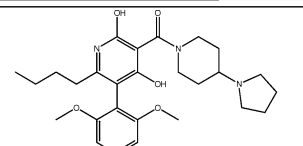
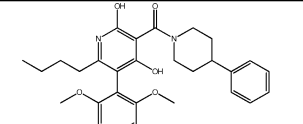
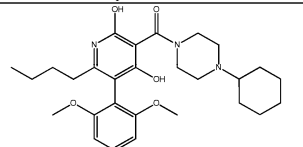
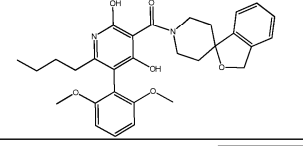
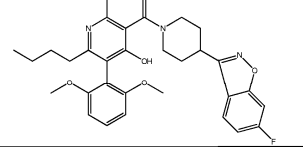
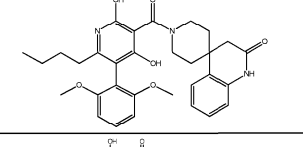
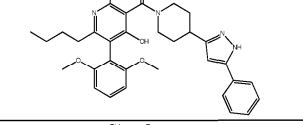
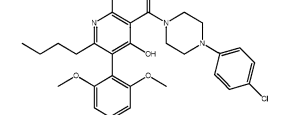
Таблица 1

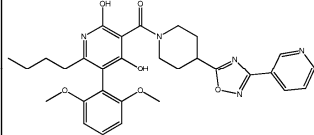
Пр#	Структура	Название	NMR	Rt(мин) метод M+H	APJ сAMP EC ₅₀ (nM)
2		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метил-N-(4-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.16 (br. s., 3H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.44 (d, J=4.3 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.53 (br. s., 4H), 1.28 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.04 (d, J=6.7 Hz, 2H), 0.62 (t, J=7.0 Hz, 3H)	1.93 A 493.1	C
3		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=14.6 Hz, 2H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.57 (s, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 6H), 3.21 (br. s., 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.10 - 0.97 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.27 A 496.1	C
4		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1-гидрокси-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 9H), 3.49 (br. s., 1H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 1.74 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 0.97 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.24 A 508.4	C
5		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.45 - 3.28 (m, 2H), 3.09 (br. s., 2H), 2.66 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.83 - 1.65 (m, 4H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.61 A 525.5	B
6		6-бутил-3-[4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.57 (br. s., 4H), 3.44 (br. s., 4H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 1.12 - 0.95 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.65 A 527.4	B
7		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-[4-(2-метоксизетокси)фенил]пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.03 (d, J=4.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.64 (d, J=4.3 Hz, 4H), 3.45 (br. s., 4H), 3.31 (s, 2H), 3.22 - 3.06 (m, 3H), 2.08 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.54 A 566.3	C
10		метил N-(4-[4-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил)фенил)карбамат	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37 - 7.24 (m, 3H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 4H), 2.08 (br. s., 2H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.42 A 565.3	B
11		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-(трифторметил)пиперазин-2-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 3.24 (br. s., 4H), 2.08 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.30 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.77 B 562.3	B
12		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.51 - 3.29 (m, 4H), 3.00 (br. s., 4H), 2.08 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.61 A 522.5	A
13		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-(трифторметил)пиперазин-2-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.82 (br. s., 6H), 3.68 (s, 6H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.11 - 0.95 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.76 A 562.4	B
14		3-(4-бензилпиперидин-1-карбонил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.51 - 3.34 (m, 5H), 2.78 (br. s., 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.75 (br. s., 1H), 1.58 (d, J=11.3 Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.18 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.91 A 505.4	A

15		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метил-N-[2-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (br. s., 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.34 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.67 (br. s., 6H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 2.89 (br. s., 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.38 - 1.19 (m, 2H), 1.14 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.37 A 466.4	A
16		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45 (d, J=7.0 Hz, 4H), 7.32 (t, J=7.3 Hz, 5H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.38 (br. s., 1H), 3.65 (s, 6H), 3.48 (br. s., 4H), 2.38 (br. s., 4H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H)	2.04 A 582.4	A
17		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-метил-1H-имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.18 - 2.88 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.68 (m, 4H), 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.20 A 495.3	B
18		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.77 - 3.57 (m, 10H), 3.15 (br. s., 4H), 2.09 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.14 - 1.00 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.60 A 522.3	B
19		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(2-метоксифенил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.72 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.61 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.86 A 521.3	B
20		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.76 - 6.63 (m, 3H), 6.55 (br. s., 1H), 6.32 (s, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.52 (br. s., 1H), 3.08 - 2.85 (m, 4H), 2.08 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.97 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.66 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.58 A 547.2	B
21		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.74 (br. s., 6H), 3.50 (br. s., 8H), 2.15 - 1.96 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.26 A 494.0	C
22		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.80 (br. s., 4H), 3.69 (s, 6H), 3.62 - 3.42 (m, 4H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.10 A 493.2	C
23		6-бутил-3-[4-(2-хлорфенил)пиперидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (br. s., 2H), 7.23 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 6H), 3.33 (br. s., 2H), 3.18 (br. s., 2H), 1.97 (br. s., 2H), 1.81 - 1.53 (m, 4H), 1.36 - 1.19 (m, 3H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.90 A 525.1	B
24		4-[1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]пиперидин]-4-ил]бензамид	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.40 - 7.29 (m, 4H), 7.24 (br. s., 1H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.41 (br. s., 4H), 3.32 (br. s., 1H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.07 (br. s., 2H), 1.30 (br. s., 2H), 1.05 (br. s., 2H), 0.64 (br. s., 3H)	1.37 A 534.1	B
25		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[(3S)-3-фенилпиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.34 (d, J=7.9 Hz, 5H), 7.26 (br. s., 1H), 6.72 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.91 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 3.43 (br. s., 5H), 3.26 (br. s., 2H), 2.28 (br. s., 1H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 0.98 (br. s., 3H)	1.46 A 479.2	B
26		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[(3R)-3-фенилпиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.34 (d, J=7.9 Hz, 5H), 7.26 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.91 (br. s., 3H), 3.68 (s, 7H), 3.48 (br. s., 3H), 3.26 (br. s., 2H), 2.28 (br. s., 1H), 2.07 (s, 1H), 0.98 (br. s., 3H)	1.53 A 479.1	B

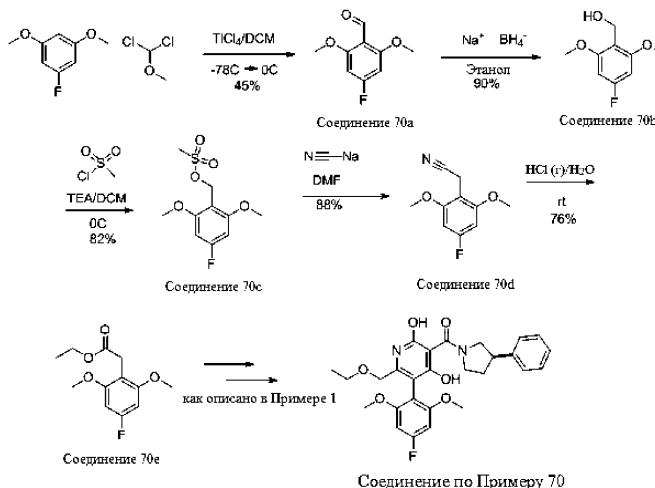
27		6-бутил-N-[2-(4-хлорфенил)этил]-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метилпиридин-3-карбоксамид	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.36 - 6.99 (m, 7H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.65 (br. s., 6H), 2.91 (s, 2H), 2.83 (br. s., 2H), 2.55 (s, 3H), 2.08 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.14 - 0.97 (m, 2H), 0.67 (t, J=6.9 Hz, 3H)	2.08 C 499.2	B
28		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпиридин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.40 - 7.21 (m, 6H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.53 - 3.18 (m, 6H), 2.26 (br. s., 1H), 2.07 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.07 (br. s., 2H), 0.65 (d, J=2.6 Hz, 3H).	2.01 C 477.2	A
29		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(3S)-3-фенилпиридин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.42 - 7.18 (m, 6H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.35 - 3.74 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 3.43 (br. s., 2H), 2.27 (br. s., 1H), 2.08 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (d, J=7.0 Hz, 2H), 0.65 (br. s., 3H).	2.00 C 477.2	A
30		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.32 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 6.81 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.25 - 3.18 (m, 8H), 2.08 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.31 (quin, J=7.6 Hz, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H).	1.79 C 492.2	B
31		6-бутил-3-{4-[(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (br. s., 5H), 7.32 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.25 (br. s., 4H), 3.67 (s, 6H), 3.42 (br. s., 4H), 2.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.11 - 0.96 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H)	0.73 D 540.6	A
32		3-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.46 - 3.30 (m, 2H), 3.12 (br. s., 2H), 2.56 (s, 1H), 2.14 (d, J=11.3 Hz, 2H), 2.06 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.87 (br. s., 2H), 1.38 - 1.24 (m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.95 C 532.2	B
33		N-бензил-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-пропилпиридин-3-карбоксамид	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.49 - 7.21 (m, 6H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.73 - 4.42 (m, 2H), 3.67 (br. s., 6H), 3.13 (br. s., 2H), 2.07 (br. s., 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.72 (br. s., 3H), 0.65 (br. s., 3H)	0.92 D 479.6	C
34		6-бутил-3-[3-(3-хлорфенил)азетидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.52 - 7.29 (m, 5H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.75 - 4.35 (m, 2H), 4.09 - 3.86 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.10 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Hz, 3H)	2.10 A 497.2	A
41		3-(4-бензоилпиперазин-1-карбонил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.52 - 7.42 (m, 5H), 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.44 - 3.29 (m, 8H), 2.07 (br. s., 2H), 1.38 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 0.95 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.0 Hz, 3H)	1.78 C 520.1	A
42		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 4H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.06 (br. s., 2H), 1.31 (br. s., 2H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H).	1.81 C 538.1	A
43		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.40 - 7.28 (m, 3H), 7.15 (br. s., 2H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.48 (br. s., 6H), 2.39 (br. s., 4H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.28 (d, J=7.7 Hz, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.72 D 524.4	A
44		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.42 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.44 (br. s., 4H), 2.43 (br. s., 4H), 2.05 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.10 - 0.98 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H)	0.71 D 524.4	A

45		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонилпиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.08 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.46 (br. s., 4H), 2.41 (br. s., 4H), 2.05 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.09 - 0.98 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H)	0.72 D 524.4	A
46		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.46 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.6 Hz, 3H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.54 - 3.44 (m, 4H), 2.09 - 1.92 (m, 4H), 1.62 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 2H), 1.08 - 0.96 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.60 B 507.2	B
47		6-бутил-3-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.53 (br. s., 4H), 2.10 - 1.90 (m, 4H), 1.59 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.12 - 0.96 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.53 A 541.3	B
48		3-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.49 - 3.29 (m, 4H), 3.07 (br. s., 1H), 2.15 (d, J=11.3 Hz, 2H), 2.06 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.83 (br. s., 2H), 1.38 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.73 A 549.2	B
49		3-[4-(1,2-бензотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.52 (br. s., 4H), 3.42 (br. s., 4H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.73 A 549.4	A
50		1'-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-3-карбонил]-1,2-дигидро-спиро[3,1-бензоксазин-4,4'-пиперидин]-2-он	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.40 - 7.18 (m, 3H), 7.05 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.53 - 3.42 (m, 4H), 2.16 - 1.97 (m, 6H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.44 A 548.2	B
51		3-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперазин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 12H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.57 A 533.4	B
52		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1-фенил-1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.72 - 7.54 (m, 5H), 7.30 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.53 - 3.41 (m, 4H), 3.22 (br. s., 4H), 2.03 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.50 A 560.2	A
53		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1-фенил-1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-1,4-дiazепан-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.59 (d, J=17.7 Hz, 5H), 7.42 - 7.28 (m, 1H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.54 - 3.28 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (2H), 1.55 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.65 (t, 3H)	1.52 A 574.4	B
54		3-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперазин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.10 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.78 - 3.60 (m, 12H), 3.50 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.32 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.55 B 549.4	B
55		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1H-имидазол-4-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.56 (s, 1H), 7.31 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.50 (br. s., 1H), 2.98 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.05 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.54 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 2H), 1.09 - 0.94 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.19 A 481.3	B
56		6-бутил-3-[4-(3-хлорфенил)пиперидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.40 - 7.17 (m, 5H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.50 (br. s., 1H), 3.06 - 2.76 (m, 4H), 2.05 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.79 (d, J=11.3 Hz, 2H), 1.65 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	2.00 B 525.2	B

57		6-бутил-3-[4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.49 (4H), 3.07 - 2.95 (m, 4H), 2.07 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.38 - 1.24 (m, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.90 B 526.3	B
58		6-бутил-3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.82 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.40 (4H), 3.26 (4H), 2.09 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.90 B 526.2	B
59		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 1H), 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.63 - 3.41 (m, 8H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.32 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.15 - 1.00 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.45 A 493.3	B
60		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.17 - 8.03 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.34 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 10H), 3.53 - 3.43 (m, 4H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.39 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.78 A 576.4	B
61		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пирролидин-1-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 5H), 3.49 (br. s., 1H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.65 (br. s., 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.73 (br. s., 4H), 1.47 (d, J=9.8 Hz, 2H), 1.31 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.13 A 484.5	B
62		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-фенилпиперидин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37 - 7.09 (m, 6H), 6.67 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.47 (br. s., 1H), 3.02 - 2.69 (m, 4H), 2.02 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.66 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.81 A 491.4	B
63		6-бутил-3-(4-циклогексилпиперазин-1-карбонил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.59 - 3.09 (m, 10H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.94 (br. s., 2H), 1.80 (br. s., 2H), 1.60 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.38 - 1.19 (m, 6H), 1.13 - 1.03 (m, 3H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.29 A 498.5	B
64		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(3Н-спиро[2-бенофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)карбонилпиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.39 - 7.26 (m, 4H), 7.23 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.50 - 3.37 (m, 4H), 2.13 - 1.92 (m, 4H), 1.69 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.31 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.69 A 519.2	B
65		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07 (dd, J=8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.52 - 3.33 (m, 4H), 3.10 (br. s., 1H), 2.06 (d, J=7.9 Hz, 4H), 1.91 (br. s., 2H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.11 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.45 A 550.2	B
66		1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,4'-хинолин]-2'-он	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.01 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.53 - 3.39 (m, 7H), 2.67 (s, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.45 A 546.3	B
67		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.75 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 4H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.57 - 3.33 (m, 2H), 3.08 - 2.84 (m, 3H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.68 (d, J=10.1 Hz, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.64 A 555.1	C
68		6-бутил-3-[4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 5H), 3.57 - 3.40 (m, 7H), 3.21 (br. s., 4H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.78 A 526.2	B

69		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.79 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 1H), 6.74 - 6.60 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 5H), 3.56 - 3.05 (m, 3H), 2.16 (d, J=13.1 Hz, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.91 (s, 11H), 1.42 - 1.22 (m, 3H), 1.16 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.50 A 561.2	B
----	---	--	---	-----------------	---

Пример 70. 6-(Этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол



Соединение 70а. 4-Фтор-2,6-диметоксибензальдегид

К перемешиваемому раствору 1-фтор-3,5-диметоксибензола (3.00 г, 19.2 ммоль) в дихлорметане (45 мл) медленно добавляли 1.0 М раствор TiCl_4 в дихлорметане (38.4 мл, 38.4 ммоль) при 0°C в течение 15 мин. Смесь охлаждали до -78°C и по каплям обрабатывали дихлор(метокси)метаном (2.26 мл, 25.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и давали нагреться до 0°C . Через 1 ч смесь выливали в холодный разбавленный раствор HCl и водную фазу экстрагировали при помощи этилацетата (2×). Органические фракции соединяли, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 0-30% ACN/DCM с получением соединения 70а (1.60 г, выход 45%) в виде твёрдого вещества белого цвета. $\text{MS m/z} = 184.9$ (M+H).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.42 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.91 (s, 6H)

Соединение 70b. (4-Фтор-2,6-диметоксифенил)метанол

К суспензии соединения 70а (2.52 г, 13.7 ммоль) в этаноле (60 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (0.35 г, 9.1 ммоль). Удаляли ледяную баню и продолжали перемешивание в течение 20 мин. Смесь охлаждали до 0°C , затем гасили реакцию добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Полученную суспензию концентрировали и снова растворяли в смеси $\text{EtOAc}/\text{вода}$. Полученные слои разделяли, и органическую фракцию промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения 70b (2.3 г, 90%) в виде твёрдого вещества белого цвета, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS (Метод C) $R_t = 1.38$ мин.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.33 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.74 (m, 2H), 3.85 (s, 6H)

Соединение 70с. 4-Фтор-2,6-диметоксибензилметансульфонат

К раствору соединения 70b (2.3 г, 13 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли TEA (3.5 мл, 25 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали мезилхлоридом (7.4 мл, 0.095 моль) в дихлорметане (25 мл). Через 30 мин смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и органическую фазу промывали водой (3 × 50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 70с (2.7 г, выход 82%), которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS (Метод C) $R_t = 1.64$ мин.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.78 (s, 6H)

Соединение 70d. 2-(4-Фтор-2,6-диметоксифенил)ацетонитрил

К раствору соединения 70с (2.7 г, 10 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли цианид натрия (1.0 г, 20 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали при помощи 30% этилацетата в гексане (3 × 200 мл). Соединённые органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% этилацетата в гексане, получали соединение 70d (1.8 г, выход 88%).

LCMS (Метод C) $R_t = 1.57$, $\text{MS m/z} = 196.0$ (M+H).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.67 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.65 (s, 2H)

Соединение 70е. Этил 2-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)ацетат

В раствор соединения 70d (1.75 г, 8.97 ммоль) в EtOH (40 мл) барботировали газообразный HCl в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (50 мл) и нагревали при 40°C в течение ночи. После охлаждения до rt реакцию смесь экстрагировали при помощи этилацетата (3 × 50 мл). Соединённые органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 70е (1.6 г, выход 76%).

LCMS (Метод C) Rt = 1.86. MS m/z = 243.1 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.58 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.05 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H)

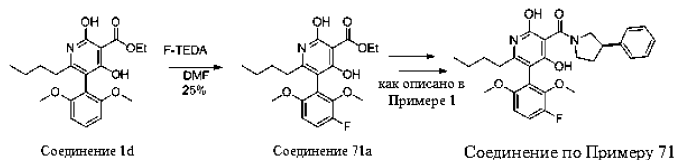
Пример 70. 1-({5-[6-(Этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-1,2-дигидропиридин-2-он

Соединение по примеру 70 получали из соединения 70е, используя способ, описанный в примере 1 (12%).

LCMS (Метод C) Rt = 1.86 мин, m/z = 497.1 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 7.33 (m, 5H), 6.38 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 2.44-2.28 (m, 2H), 1.24 (t, J=6.8 Hz, 3H). Человеческий APJ cAMP EC₅₀ диапазон эффективных концентраций B.

Пример 71. 6-Бутил-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пирридин-2,4-диол



Соединение 71а. Этил 6-бутил-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-2-он

К раствору соединения 1d (650 мг, 1.73 ммоль) в DMF (7.5 мл) при 0°C медленно добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабисцикло[2.2.2]октана бис(тетрафторборат), N-хлорметил-N'-фтортриэтилендиаммония бис(тетрафторборат) (F-TEDA, 613 мг, 1.73 ммоль). После перемешивания в течение 1 мин при 0°C удаляли ледяную баню и перемешивание продолжали при rt в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc, органическую фазу промывали водой (3×), затем рассолом и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный твёрдый продукт растирали с EtOAc (3×). полученный продукт выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 0-100% этилацетата в гексане с получением Соединения 71а (170 мг, выход 25%) в виде твёрдого вещества белого цвета.

LCMS (Метод C) Rt = 1.75. MS m/z = 394.1.0 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (dd, J=11.2, 9.2 Hz, 1H), 6.69-6.54 (m, 1H), 4.41 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.82 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.35 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.52 (td, J=7.5, 2.5 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.78 (t, J=7.3 Hz, 3H)

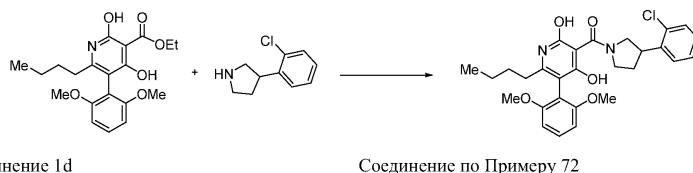
Пример 71. 6-Бутил-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пирридин-2,4-диол

Соединение по примеру 71 было получено из соединения 71а по способу, описанному в примере 1 (13%).

LCMS (Метод C) Rt = 2.04 мин, m/z = 495.1 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 7.33 (m, 5H), 6.38 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 2.44-2.28 (m, 2H), 1.24 (t, J=6.8 Hz, 3H). Человеческий APJ cAMP EC₅₀ диапазон эффективных концентраций A.

Пример 72. 6-Бутил-3-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пирридин-2,4-диол



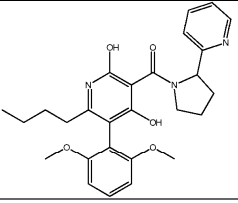
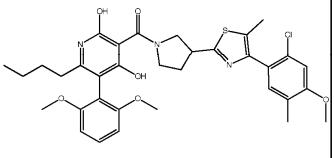
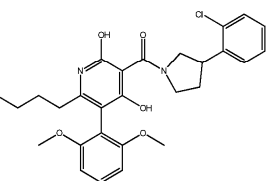
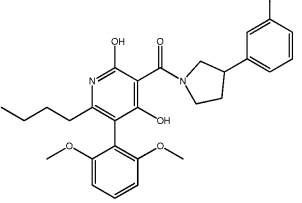
Соединение по примеру 72 получали из соединения 1d и 3-(2-хлорфенил)пирролидина по общей методике, описанной в примере 1. Рацемическое соединение разделяли, используя хиральную SFC (сверхкритическую флюидную) хроматографию (колонка: Chiralpak OD-H, 30 × 250 мм, 5 мкм, колонка: Chiralpak OD-H, 30 × 250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 35% MeOH/65% CO₂, скорость потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C, детекция при длине волны: 220 нм, ввод пробы: 0.5 мл из ~6.5 мг/мл в MeOH:ACN (1:1)). Были выделены два пика. Соединение по примеру 72 (выход 42%) обозначали как пик 2 (пик 2, время удержания = 13.6, хиральная аналитическая HPLC: колонка: Chiralpak OD-H, 4.6 × 250 мм, 5 мкм, под-

вижная фаза: 35% MeOH/65% CO₂, скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40°C, детекция при длине волны: 220 нм, ввод пробы: 10 мкл из ~1 мг/мл в MeOH). LCMS (Метод C) Rt = 2.07 мин, m/z = 511.1 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (br. s., 2H), 7.34 (dd, J=14.3, 6.9 Hz, 3H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.91 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 6H), 2.26 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 3H), 1.50 (br. s., 2H), 1.38-1.21 (m, 2H), 1.07 (br. s., 2H), 1.00-0.84 (m, 2H), 0.65 (br. s., 3H). Человеческий APJ cAMP EC₅₀ диапазон эффективных концентраций А.

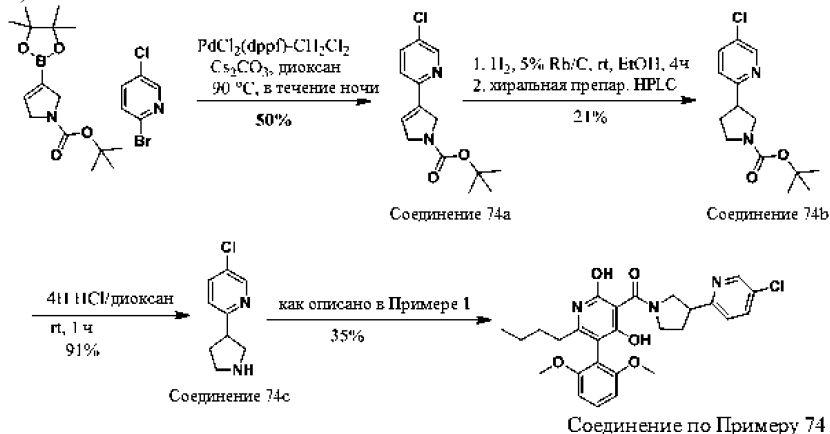
Следующие соединения по примерам 8, 9, 35 и примерам 37-40 были получены по общей методике, описанной в примере 72.

Таблица 2

Пр #	Структура	Название	Хиральная HPLC время удерживания (мин)	NMR	Rt(мин) метод M+H	APJ cAMP EC ₅₀ (nM)
8		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	рацемический	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 7.24 (m, 5H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.43 (br. s., 1H), 3.34 (br. s., 1H), 2.27 (br. s., 2H), 2.15 - 1.92 (m, 4H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 1.07 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.74 А 477.4	А
9		6-бутил-3-[3-{4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	рацемический	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.79 (m, 6H), 3.73 - 3.58 (m, 6H), 3.39 - 3.22 (m, 1H), 2.26 (br. s., 3H), 2.15 (br. s., 3H), 2.09 (br. s., 2H), 1.32 (br. s., 2H), 1.09 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 3H)	2.20 А 652.4	А
35		6-бутил-3-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	Rt = 10.05 (пик 1) Chiralpak OD-H, 4.6 x 250 мм, 5 микрон, Подвижная фаза: 35% MeOH / 65% CO ₂ , скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40 °C, детекция при длине волны 220нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.51 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 6.71 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.93 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 6H), 2.26 (br. s., 1H), 2.09 (br. s., 3H), 1.50 (br. s., 2H), 1.31 (br. s., 2H), 1.07 (br. s., 2H), 0.96 (br. s., 2H), 0.65 (br. s., 3H)	2.07 С 511.1	А
37		6-бутил-3-[3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	Rt = 19.39 (пик 1) Chiralpak OD-H, 4.6 x 250 мм, 5 микрон, Подвижная фаза: 35% MeOH / 65% CO ₂ , скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40 °C, детекция при длине волны 220нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 - 7.24 (m, 5H), 6.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.90 (br. s., 1H), 3.68 (br. s., 13H), 2.27 (br. s., 1H), 2.09 (br. s., 2H), 1.31 (br. s., 2H), 1.07 (br. s., 2H), 0.64 (br. s., 3H)	2.09 С 511.1	А

38		6-бутил-3-[3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	Rt = 21.82 (пик 2) Chiralpak OD-H, 4.6 x 100 мм, 3 микрон, Подвижная фаза: 35 % MeOH / 65 % CO ₂ , скорость потока: 0.8 мл/мин, 2000 ф/дюйм ² , 45 ° C, длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 7.26 (m, 5H), 6.71 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.90 (br. s., 1H), 3.68 (br. s., 6H), 2.28 (br. s., 1H), 2.09 (br. s., 2H), 1.31 (br. s., 2H), 1.07 (br. s., 2H), 0.65 (br. s., 3H)	2.09 C 511.1	A
39		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	Rt = 21.82 (пик 1) Chiralpak OD-H, 4.6 x 100 мм, 3 микрон, Подвижная фаза: 35% MeOH / 65% CO ₂ , скорость потока: 0.8 мл/мин, 2000 ф/дюйм ² , 45 ° C, длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.39 (br. s., 3H), 7.16 (br. s., 2H), 6.70 (br. s., 2H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (br. s., 6H), 2.26 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 3H), 1.38 - 1.20 (m, 5H), 1.07 (br. s., 2H), 0.87 (br. s., 1H), 0.65 (br. s., 3H)	1.99 C 495.1	A
40		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	Rt = 15.66 (пик 2) Chiralpak OD-H, 4.6 x 100 мм, 3 микрон, Подвижная фаза: 35 % MeOH / 65 % CO ₂ , скорость потока: 0.8 мл/мин, 2000 ф/дюйм ² , 45 ° C, длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 7.26 (m, 3H), 7.17 (br. s., 2H), 6.71 (2H), 3.92 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 6H), 2.27 (br. s., 1H), 2.09 (br. s., 3H), 1.36 - 1.21 (m, 5H), 1.08 (br. s., 2H), 0.88 (br. s., 1H), 0.66 (br. s., 3H)	1.99 C 495.1	A

Пример 74. (6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил)(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)метанон



Соединение 74а. трет-Бутил 3-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата (106 мг, 0.360 ммоль), 2-бром-5-хлорпиридина (76 мг, 0.40 ммоль), карбоната цезия (350 мг, 1.10 ммоль) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (18 мг, 0.022 ммоль) в диоксане (2.4 мл) и воде (0.5 мл) дегазировали и нагревали при 90 °C в течение 14 ч. Полученную смесь разбавляли EtOAc, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% смеси EtOAc/гексан с получением соединения 74а (50 мг, 0.18 ммоль, выход 50%) в виде твёрдого продукта жёлтого цвета.

¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 8.62-8.41 (m, 1H), 7.82-7.57 (m, 1H), 7.40-7.16 (m, 1H), 6.60-6.32 (m, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 4.41-4.27 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 9H).

Соединение 74b. трет-Бутил 3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь соединения 74а (530 мг, 1.90 ммоль) и 5% Rh/C (390 мг, 0.190 ммоль) в EtOH (8 мл) перемешивали в атмосфере водорода (из баллона) в течение 4 ч. Полученную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% смеси EtOAc/гексан, с последующей хиральной SFC препаративной HPLC (колонка: Chiralpak IC, 30 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IP A/0.1% DEA/90% CO₂; скорость потока: 85 мл/мин,

150 бар, 40°C; длина волны: 220 нм) и получали соединение 74b (обозначено как пик 1, 110 мг, выход 21%). Время удерживания пика 1 = 11.87 мин (Chiralpak IC, 4.6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/0.1% DEA/90% CO₂; скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны: 220 нм. LCMS (Метод В) Rt = 0.96 мин, m/z = 283.2 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 8.52 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.97-3.29 (m, 5H), 2.34-2.05 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 9H).

Соединение 74с. трет-Бутил 3-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат

Соединение 74b (110 мг, 0.38 ммоль) и 4N смесь HCl/диоксан (1.0 мл, 4.0 ммоль) перемешивали при rt в течение 5 ч. Смесь разбавляли этиловым эфиром, остаток собирали путём фильтрования, получали соединение 74с (89 мг, 0.35 ммоль, выход 91%) в виде твёрдого продукта белого цвета. LCMS (Метод В) Rt = 0.47 мин, m/z = 183.1 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.24-6.97 (m, 1H), 6.83-6.56 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.54 (br. s., 2H), 1.85-1.57 (m, 1H), 1.53-1.14 (m, 1H).

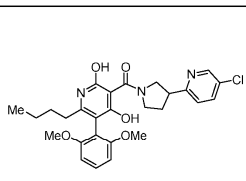
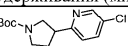
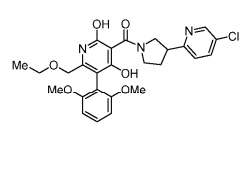
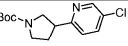
Пример 74. (6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)метанол

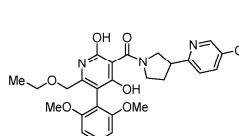
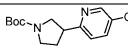
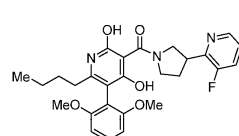
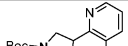
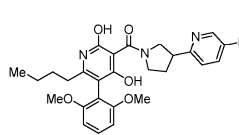
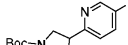
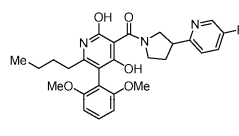
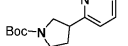
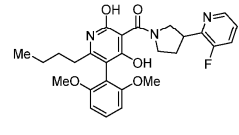
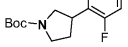
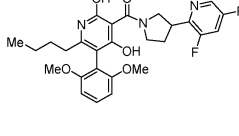
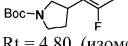
Соединение по примеру 74 получали (выход 35%) из соединения 1d и соединения 74с по способу, описанному в примере 1. LCMS (Метод В) Rt = 0.89 мин, m/z = 512.3 (M+H).

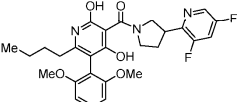
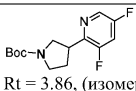
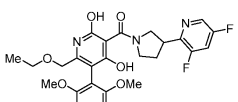
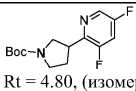
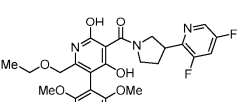
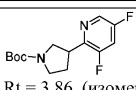
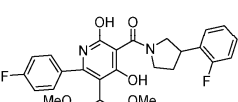
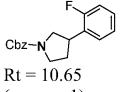
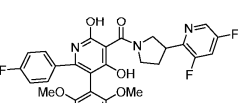
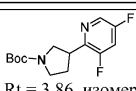
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (br. s., 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.51-7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.66 (br. s., 10H), 2.89 (s, 1H), 2.35-2.17 (m, 1H), 2.08 (br. s., 3H), 1.37-1.22 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.69-0.50 (m, 3H). Человеческий APJ сAMP EC₅₀ диапазон эффективных концентраций А.

Следующие соединения по примерам 75-87 были получены по общей методике, описанной в примере 74.

Таблица 3

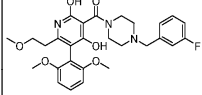
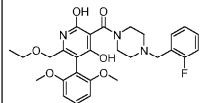
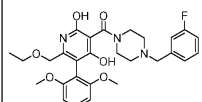
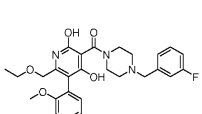
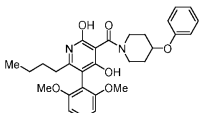
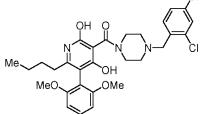
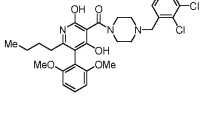
Пр#	Структура	Название	Хиральный аминный интермедиат с временем удерживания (мин)	NMR	Rt(мин) метод M+H	APJ сAMP EC ₅₀ (nM)
75		6-бутил-3-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	Вес-  Rt = 2.84, изомер 2) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (br. s., 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.66 (br. s., 10H), 2.89 (s, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 2.08 (br. s., 3H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.69 - 0.50 (m, 3H)	0.89 A 512.3	A
76		3-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	Вес-  Rt = 3.85, изомер 1) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.89 (br. s., 2H), 3.67 (br. s., 6H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 1H), 0.97 (br. s., 3H)	0.81 A 514.3	A

77		3-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	 Rt = 2.84, (изомер 2) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.89 (br. s., 2H), 3.67 (br. s., 6H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 1H), 0.97 (br. s., 3H)	0.81 A 514.3	A
78		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	 Rt = 5.15, (изомер 2) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.68 (s, 11H), 3.58 (s, 1H), 2.32 - 2.02 (m, 4H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 0.94 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.0 Hz, 3H)	0.87 A 496.3	A
79		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	 Rt = 4.37, (изомер 1) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.27 (br. s., 1H), 11.64 - 10.86 (m, 1H), 8.52 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.31 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.90 - 3.31 (m, 5H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.07 (br. s., 3H), 1.39 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 0.92 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.86 A 496.3	A
80		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	 Rt = 4.89, (изомер 1) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.27 (br. s., 1H), 11.64 - 10.86 (m, 1H), 8.52 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.31 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.90 - 3.31 (m, 5H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.07 (br. s., 3H), 1.39 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 0.92 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.86 A 496.3	A
81		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	 Rt = 4.80, (изомер 1) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.68 (s, 11H), 3.58 (s, 1H), 2.32 - 2.02 (m, 4H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 0.94 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.0 Hz, 3H)	0.87 A 496.3	A
82		6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	 Rt = 4.80, (изомер 1) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 - 8.23 (m, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.31 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.67 (br. s., 11H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.07 (br. s., 3H), 1.30 (br. s., 2H), 1.06 (d, J=7.0 Hz, 2H), 0.82 - 0.56 (m, 3H)	0.89 A 514.3	A

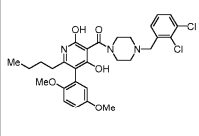
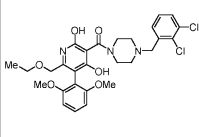
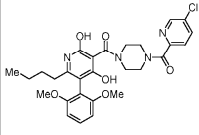
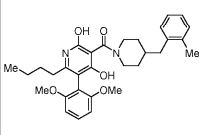
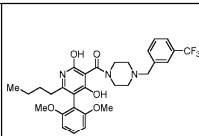
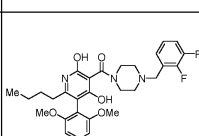
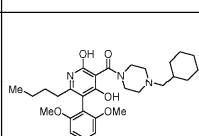
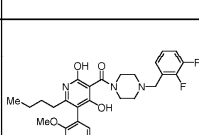
83		6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпирридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пирридин-2,4-диол	 Вос-N Rt = 3.86, (изомер 2) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 - 8.23 (m, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.31 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.67 (br. s., 11H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.07 (br. s., 3H), 1.30 (br. s., 2H), 1.06 (d, J=7.0 Hz, 2H), 0.82 - 0.56 (m, 3H)	0.89 A 514.3	A
84		3-[3-(3,5-дифторпирридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пирридин-2,4-диол	 Вос-N Rt = 4.80, (изомер 1) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.46 (m, 10H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 0.97 (t, J=6.6 Hz, 3H)	0.83 A 516.0	A
85		3-[3-(3,5-дифторпирридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пирридин-2,4-диол	 Вос-N Rt = 3.86, (изомер 2) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.46 (m, 10H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 0.97 (t, J=6.6 Hz, 3H)	0.83 A 516.0	A
86		(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(4-фторфенил)-2,4-дигидроксипирридин-3-ил)(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон	 Cbz-N Rt = 10.65 (изомер 1) Chiralpak IF, 4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 15 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40 ° C, длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 5H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.53 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.92 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.64 (br s, 2H), 3.56 (s, 6H), 3.40-3.45 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 2.07 (br s, 1H)	1.62 A 532.9	A
87		(3-(3,5-дифторпирридин-2-ил)пирролидин-1-ил)(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(4-фторфенил)-2,4-дигидроксипирридин-3-ил)метанон	 Вос-N Rt = 3.86, (изомер 2) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (br s, 2H), 7.02 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.28 (br s, 1H), 2.14 (br s, 1H)	1.53 A 552.1	A

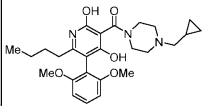
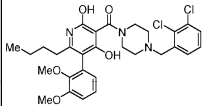
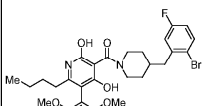
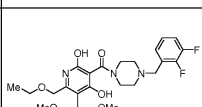
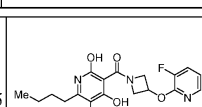
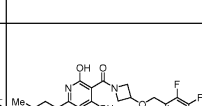
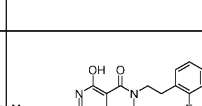
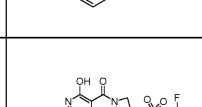
Следующие соединения по примерам 88-123 и примерам 153-154 были получены по общей методике, описанной в примере 1.

Таблица 4

Пр#	Структура	Название	NMR	Rt(мин) метод M+H	Чело веч. сАМР EC ₅₀
88		5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-6-(2-метоксиэтил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.10 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.58-2.54 (m, 3H), 2.43 (br. s., 4H), 2.39 (br s, 1H), 2.35 (t, J=7.2 Hz, 2H)	1.39 A 526.3	C
89		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.3 Hz, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 4H), 2.45 (br. s., 4H), 1.92 (s, 2H), 0.99 (t, J=6.9 Hz, 3H)	1.47 A 526.1	A
90		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 2.41 (br. s., 4H), 1.91 (s, 2H), 0.99 (t, J=7.0 Hz, 3H)	1.82 A 526.1	B
91		6-(этоксиметил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2-метоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.46 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 6.90 (m, 7H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 4H), 1.90 (s, 4H), 0.98 (t, J=6.9 Hz, 3H)	1.39 A 496.1	B
92		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-феноксипиперидин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.56 - 7.20 (m, 3H), 7.11 - 6.84 (m, 3H), 6.68 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.62 (br. s., 1H), 3.74 - 3.45 (m, 6H), 2.54 (s, 4H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.64 (br. s., 2H), 1.27 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.09 - 0.94 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.1 Hz, 3H)	0.94 D 507.4	A
93		6-бутил-3-{4-[(2,4-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.49 (m, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 8H), 2.05 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.38 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 0.96 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.66 A 574.0	A
94		6-бутил-3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.15 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.63-3.49 (m, 1H), 2.59 - 2.38 (m, 8H), 2.04 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 2H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.94 A 574.0	A

95		N-(2-{1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-N-метилформамидо}-этил)бензамид	$^1\text{H NMR (500MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta$ 7.85 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.45 (br s, 6H), 2.93 (br. s., 3H), 2.55 (s, 2H), 2.07 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 1.22 (s, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.42 A 508.2	B
96		6-бутил-5-(2,5-диметоксифенил)-3-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR (500MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta$ 7.33 (d, J=6.6 Hz, 4H), 7.24 (br. s., 1H), 7.03 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (br. s., 3H), 2.55 (s, 4H), 2.36 - 1.92 (m, 4H), 1.35 (br. s., 2H), 1.23 (s, 1H), 1.09 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.76 A 477.4	A
97		6-бутил-5-(2,5-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR (500MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta$ 7.33 (d, J=6.6 Hz, 4H), 7.24 (br. s., 1H), 7.03 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (br. s., 3H), 2.55 (s, 4H), 2.36 - 1.92 (m, 4H), 1.35 (br. s., 2H), 1.23 (s, 1H), 1.09 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.76 A 477.4	A
98		N-{1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]азетидин-3-ил}бензамид	$^1\text{H NMR (500MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta$ 14.94 - 14.57 (m, 1H), 11.81 - 10.94 (m, 1H), 9.25 - 8.85 (m, 1H), 8.05 - 7.81 (m, 2H), 7.62 - 7.45 (m, 3H), 7.41 - 7.22 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.81 - 4.57 (m, 2H), 4.47 - 4.26 (m, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.41 - 1.24 (m, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 2H), 0.66 (s, 3H)	0.88 D 506.3	A
99		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метил-N-(2-феноксипропил)пиридин-3-карбоксамид	$^1\text{H NMR (500MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta$ 7.37 - 7.22 (m, 3H), 6.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.13 (br. s., 2H), 3.64 (br. s., 6H), 3.02 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.64 A 481.0	B
100		6-бутил-3-{4-[(5-хлорпиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR (500MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta$ 8.18 (br. s., 1H), 7.78 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.29 (br. s., 1H), 2.55 (s, 4H), 2.13 - 1.94 (m, 4H), 1.69 (br. s., 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.10 - 0.98 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.78 A 542.1	A
101		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR (500MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta$ 8.47 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.63-3.39 (m, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.45 (br. s., 4H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.11 - 0.94 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.23 A 507.0	A
102		6-бутил-N-{2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино]этил}-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метилпиридин-3-карбоксамид	$^1\text{H NMR (500MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta$ 7.89 - 7.74 (m, 1H), 7.56 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.64 (br. s., 6H), 3.48 (br. s., 2H), 2.91 (br. s., 3H), 2.55 (s, 2H), 2.03 (d, J=7.5 Hz, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 2H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.65 A 533.1	B

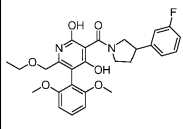
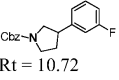
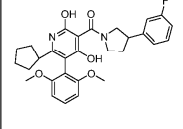
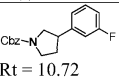
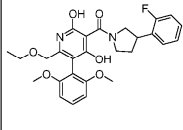
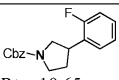
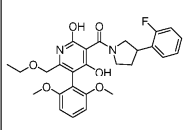
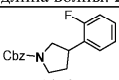
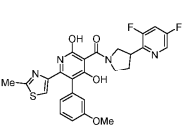
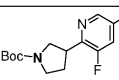
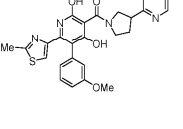
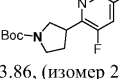
103		6-бутил-3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,5-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.65 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 1H), 7.05 - 6.80 (m, 2H), 6.62 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.68 (br s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.46 (br. s., 4H), 2.23 - 2.02 (m, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 2H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.93 A 574.4	A
104		3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.80 - 3.53 (m, 8H), 3.23 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.05 - 2.85 (m, 4H), 2.55 (s, 4H), 1.15 (t, J=7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H)	1.65 A 576.3	A
105		6-бутил-3-[4-(5-хлорпиридин-2-карбонил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 - 8.53 (m, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.63 (br. s., 6H), 2.55 (br. s, 8H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.0 Hz, 3H)	1.43 A 555.1	A
106		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(2-метилфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.02 (m, 4H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.78 (br. s., 1H), 2.60 - 2.43 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.74 (br. s., 1H), 1.59 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.36 - 1.14 (m, 5H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.2 Hz, 3H)	2.07 A 519.4	A
107		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[[3-(трифторметил)фенил]метил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, J=16.7, 7.7 Hz, 2H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.33 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.42 (br. s., 2H), 3.63 (br. s., 6H), 2.63 - 2.42 (m, 8H), 2.07 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.827 A 574.9	C
108		6-бутил-3-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (t, J=8.3 Hz, 2H), 7.27 - 7.08 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.65 (m, 1H), 3.51 - 3.25 (m, 4H), 2.42 (br. s., 4H), 2.04 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 0.95 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.39 B 542.4	A
109		6-бутил-3-[4-(циклогексилметил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.55 (s, 4H), 2.34 (br. s., 4H), 2.14 - 1.97 (m, 4H), 1.73 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.48 (br. s., 1H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 3H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.83 (q, J=11.0 Hz, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.40 B 512.2	B
110		6-бутил-3-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,5-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.34 (q, J=8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 7.04 - 6.86 (m, 2H), 6.65 (d, J=2.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.43 (br. s., 4H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 1.34 (quin, J=7.4 Hz, 2H), 1.13 - 0.99 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.59 A 542.1	A

111		6-бутил-3-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.08 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.53 (d, J=19.7 Hz, 8H), 2.08 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.44 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 0.96 (m, 3H), 0.75 - 0.58 (m, 5H), 0.38 (d, J=3.8 Hz, 2H)	1.13 A 470.0	B
112		6-бутил-3-[4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил]-5-(2,3-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.72 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (br. s., 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.68 (d, J=6.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.42 (br. s., 2H), 2.56 - 2.43 (m, 8H), 2.07 (br. s., 2H), 1.44 - 1.30 (m, 2H), 1.14 - 1.00 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.82 A 574.14	A
113		3-[4-[(2-бром-5-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62 (dd, J=8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.66 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.05 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.89 (d, J=18.3 Hz, 1H), 1.58 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.28 (d, J=7.2 Hz, 4H), 1.13 - 0.98 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	2.05 A 602.9	A
114		3-[4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.63 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.33 (br. s., 2H), 3.67 (br s, 6H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.61 - 2.42 (m, 8H), 0.97 (t, J=6.9 Hz, 3H)	1.19 B 544.1	A
115		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(3-фторпиридин-2-ил)окси]азетидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.08 (br. s., 1H), 6.69 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.40 (br. s., 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.39 (br. s., 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.71 - 3.45 (m, 6H), 2.08 (br. s., 2H), 1.29 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.14 - 0.96 (m, 2H), 0.63 (t, J=6.8 Hz, 3H)	2.0 A 498.0	A
116		6-бутил-3-[3-[(2,3-дифторфенил)метокси]азетидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.41 (q, J=8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.42 (br. s., 2H), 4.26 (br. s., 2H), 3.81 (br. s., 1H), 3.66 (s, 6H), 2.08 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.39 - 1.22 (m, 2H), 1.12 - 0.97 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	2.03 B 529.1	A
117		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-N-[2-(2-фторфенил)этил]-2,4-дигидрокси-N-пропилпиридин-3-карбоксамид	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.38 - 7.21 (m, 2H), 7.10 (br. s., 3H), 6.66 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.60 (br. s., 6H), 3.32 (br. s., 2H), 2.93 - 2.72 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.05 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.52 (br. s., 2H), 1.29 (br. s., 2H), 1.06 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.93 - 0.70 (m, 3H), 0.65 (t, J=6.7 Hz, 3H)	1.93 A 511.0	C
118		N-[1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]азетидин-ил]-2,3-дифторбензил-1-сульфонамид	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.43 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.19 (br. s., 3H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.47 (br. s., 1H), 2.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.86 B 578.1	A

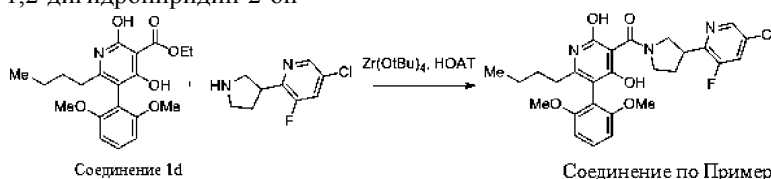
119		6-бутил-3-[4-(2,3-дифторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 - 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, $J=7.9$ Hz, 3H), 6.69 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.59 (br s, 6H), 2.55 (s, 8H), 2.06 (br s., 2H), 1.27 (br. s., 2H), 1.04 (br. s., 2H), 0.71 - 0.53 (m, 3H)	1.57 B 556.4	A
120		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 6.68 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.79 (br. s., 2H), 3.64 (br s, 6H), 2.55 (s, 4H), 2.46 (br. s., 4H), 2.04 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.37 - 1.18 (m, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 2H), 0.61 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)	0.68 D 525.08	A
121		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(2-фтор-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 6.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.55 (br. s., 2H), 2.55 (s, 4H), 2.43 (br. s., 4H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.41 - 1.20 (m, 2H), 1.11 - 0.96 (m, 2H), 0.64 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)	1.66 A 538.4	A
122		6-бутил-3-{4-[(2,5-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 - 7.06 (m, 4H), 6.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.67 (br s, 6H), 2.55 (s, 4H), 2.45 (br. s., 4H), 2.05 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 0.94 (m, 2H), 0.64 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)	1.60 A 542.4	A
123		6-бутил-3-{4-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.55 (s, 4H), 2.46 (br. s., 4H), 2.04 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.42 - 1.18 (m, 2H), 1.13 - 0.94 (m, 2H), 0.62 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)	1.46 A 541.3	A
153		6-бутил-3-[4-(2,3-дихлорбензоил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.24 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.76 - 6.52 (m, 2H), 3.67 (br s, 6H), 3.17 (d, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.53 (d, $J=19.1$ Hz, 4H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.36 - 1.18 (m, 2H), 1.03 (br. s., 2H), 0.62 (br. s., 3H)	1.63 A 588.1	A
154		6-бутил-3-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,3-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 7.12 - 6.94 (m, 2H), 6.66 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (br s, 3H), 3.56 (br. s., 4H), 2.55 (s, 2H), 2.42 (br. s., 4H), 2.24 - 2.00 (m, 2H), 1.35 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)	1.55 A 542.0	A

Следующие соединения по примерам 124-129 были получены по общей методике, описанной в примере 74.

Таблица 5

Пр#	Структура	Название	Хиральный аминный интермедиат со временем удерживания (мин)	NMR	Rt(мин) метод M+H	Человеч. сAMP EC50
124		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(3-(3-фторфенил)пирро-лидин-1-карбонил]пири-дин-2,4-диол	 Rt = 10.72 (изомер 2) Whelk-O 1 (R,R), 4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 15 % IPA/85 %CO ₂ ; скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40 ° C, длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.15 (br. s., 2H), 7.05 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.88 (br. s., 1H), 3.69 (br s, 6H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), , 3.42 (br s, 1H), 3.24 (br s, 2H), 3.16 (br s, 1H), 2.56-2.53 (m, 3H), 2.26 (br s, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 0.00-0.93 (m = 3H)	1.44 A 497.3	A
125		6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(3-фторфенил)пирро-лидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	 Rt = 10.72 (изомер 2) Whelk-O 1 (R,R), 4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 15 % IPA/85 %CO ₂ ; скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40 ° C, длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.36 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 3H), 7.06 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.2 Hz, 3H), 3.65 (br. s., 1H), 3.40 (br. s., 1H), 2.51 (br. s., 6H), 2.43 (br. s., 2H), 2.25 (br. s., 2H), 2.01 (br. s., 2H), 1.66 (br. s., 5H), 1.59 (br. s., 3H), 1.33 (br. s., 3H)	1.79 A 507.1	B
126		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(3-(2-фторфенил)пирро-лидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	 Rt = 10.65 (изомер 2) Chiralpak IF, 4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 15 % IPA/9 0% CO ₂ ; скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40 ° C, длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.74 - 3.35 (m, 5H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.51 (br. s., 6H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 1.77 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.0 Hz, 3H)	0.89 D 497.4	A
127		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(3-(2-фторфенил)пирро-лидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	 Rt = 10.65 (изомер 1) Chiralpak IF, 4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 15 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40 ° C, длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.74 - 3.35 (m, 5H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.51 (br. s., 6H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 1.77 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.0 Hz, 3H)	0.89 D 497.4	A
128		3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)-6-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)пиридин-2,4-диол	 Rt = 4.80, (изомер 1) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (br. s., 1H), 8.05 - 7.82 (m, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.57 (m, 3H), 4.14 - 3.70 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (br. s., 2H), 2.63 (br. s., 3H), 2.34 - 2.09 (m, 2H)	1.37 A 525.2	B
129		3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)-6-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)пиридин-2,4-диол	 Rt = 3.86, (изомер 2) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (br. s., 1H), 8.05 - 7.82 (m, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.57 (m, 3H), 4.14 - 3.70 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (br. s., 2H), 2.63 (br. s., 3H), 2.34 - 2.09 (m, 2H)	1.37 A 525.2	A

Пример 130. 6-Бутил-3-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметокси-фенил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он



1-Гидрокси-7-азабензотриазол (НОАТ, 6,5 мг, 0,048 ммоль) и трет-бутоксид циркония (IV) (0,02 мл, 0,05 ммоль) добавляли к соединению 1d и 5-хлор-3-фтор-2-(пирролидин-3-ил)пиридины (полученному из хирального трет-бутил 3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата с использованием общей методики, описанной при получении соединения 74с, изомера 2, $R_t = 8,20$, хиральная аналитическая HPLC: Whelko (4,6 × 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO₂; скорость потока 3,0 мл/мин, 140 бар, 40°C; длина волны: 220 нм) в среде толуола (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C. Через 16 ч давали реакционной смеси охладиться и разбавляли 1N HCl (4 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл), соединённые органические части сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 20-60% в течение 25 мин, затем выдержка 5 мин при 100% В; скорость истечения: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желательный продукт, соединяли и концентрировали с получением соединения по примеру 130 (13 мг, выход 31%). LCMS (Метод D) $R_t = 0,98$, $m/z = 530,0$ (M+H).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.32 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.93-3.70 (m, 2H), 3.65-3.38 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 3H), 1.33-1.24 (m, 2H), 1.14-0.98 (m, 2H), 0.64 (t, J=6.6 Hz, 3H). Человеческий APJ cAMP EC₅₀ диапазон эффективных концентраций А

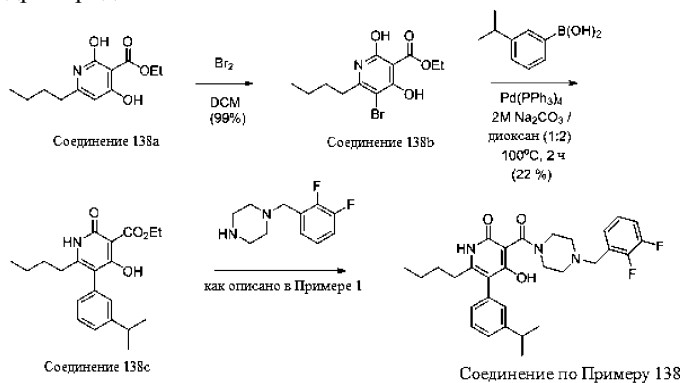
Следующие соединения по примерам 131-137 были получены по общей методике, описанной для получения соединения по примеру 130.

Таблица 6

Пр#	Структура	Название	Хиральный аминный интермедиат со временем удерживания (мин)	NMR	Rt (мин) Метод M+H	Человеческий cAMP EC ₅₀
131		3-[3-(2,4-дифторфенил)-пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он	 Boc-N- $R_t = 2,53$ (изомер 1) Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3,0 мл/мин, 140 бар, 45 ° C; длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, метанол-d ₄) δ 7.49 - 7.34 (m, 2H), 6.96 (br. s., 2H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.75-3.69 (m, 5H), 3.42 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.15 (br. s., 3H)	0,90 D 515.2	A
132		3-[3-(2,4-дифторфенил)-пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он	 Boc-N- $R_t = 2,78$ (изомер 2) Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3,0 мл/мин, 140 бар, 45 ° C; длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, метанол-d ₄) δ 7.49 - 7.34 (m, 2H), 6.96 (br. s., 2H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.86 - 3.58 (m, 11H), 3.42 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.15 (br. s., 3H)	0,90 D 515.2	A
133		3-[3-(2,6-дифторфенил)-пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он	 Boc-N- $R_t = 4,85$, (изомер 2) Whelko (4,6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/ 90% CO ₂ ; скорость потока: 3,0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, метанол-d ₄) δ 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.01 - 3.59 (m, 11H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 1.15 (br. s., 3H)	0,89 D 515.1	A

134		3-[(2,6-дифторфенил)-пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(3-(токсиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он	 Rt = 4.11, (изомер 1) Whelco (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, метанол-d ₄) δ 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 0.89 2H), 4.07 (s, 2H), 4.01 (d, J=3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 1.15 (br. s., 3H)	A
135		6-бутил-3-[(3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он	 Rt = 6.80, (изомер 1) Whelco (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.32 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.93 (d, J=3.38 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 2H), 0.64 (t, J=6.6 Hz, 3H)	A
136		3-[(3S)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	Хиральный коммерческий реагент	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67 - 7.16 (m, 7H), 6.69 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.51 (br. s., 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 4H), 2.55 (s, 6H), 2.16 - 1.89 (m, 4H), 1.39 - 1.24 (m, 2H), 1.07 (d, J=7.2 Hz, 2H), 0.64 (t, J=7.2 Hz, 3H)	A
137		3-[(3S)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(3-(токсиметил)пиридин-2,4-диол	Хиральный коммерческий реагент	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.52 - 7.19 (m, 6H), 6.85 - 6.50 (m, 2H), 4.63 - 4.41 (m, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 3.90 (s, 2H), 3.78 - 3.52 (m, 10H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H)	B

Пример 138. 6-Бутил-5-(3-этилфенил)-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он



Соединение 138а. Этил 5-бром-6-бутил-2,4-дигидроксииникотинат

Бром (0.55 мл, 11 ммоль) добавляли к соединению 138а (1.7 г, 7.1 ммоль), полученному, как описано в заявке WO 2007/197478), в DCM (40 мл). Через 15 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% смеси метанол/DCM с получением соединения 138b (2.2 г, выход 99%) в виде твёрдого продукта белого цвета. LCMS (Метод D) Rt = 0.90 мин, m/z = 320.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 14.28 (s, 1H), 12.09-11.75 (m, 1H), 4.45 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.95-2.71 (m, 2H), 1.80- 1.64 (m, 2H), 1.52- 1.37 (m, 5H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H).

Соединение 138b. Этил 6-бутил-4-гидрокси-5-(3-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат

Соединение 138а (100 мг, 0.31 ммоль), (3-изопропилфенил)бороновую кислоту (77 мг, 0.47 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (110 мг, 0.094 ммоль) в смеси 2M Na₂CO₃ (2 моль)/ диоксан (4 мл) промывали азотом и нагревали до 100°C. Через 2 ч реакционную смесь отфильтровывали, разбавляли смесью DMF/метанол и очищали, используя обращённо-фазовую HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5 мкм C18, 30×100 мм, 30-100% B в

течение 10 мин, выдержка в течение 5 мин, растворитель А: 90% вода/10% метанол/0.1%TFA, растворитель В: 90% метанол/10% вода/0.1% TFA, скорость потока 40 мл/мин; детектор при длине волны 254 нм), выделяли соединение 138b (25 мг, выход 22%).

LCMS (Метод D). Rt = 1.05, m/z = 384.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7.50-7.35 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 1H), 7.15-6.96 (m, 2H), 4.48 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.97 (dt, J=13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.48 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.45 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.34-1.21 (m, 8H), 0.81 (t, J=7.3 Hz, 3H).

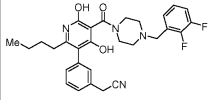
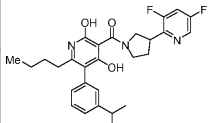
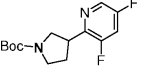
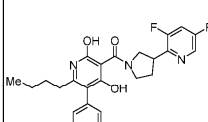
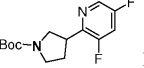
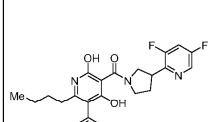
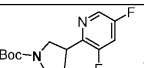
Пример 138. 6-Бутил-5-(3-этилфенил)-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он

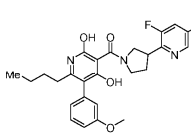
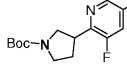
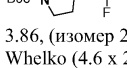
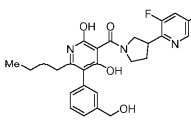
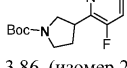
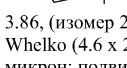
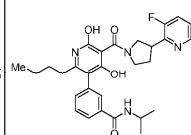
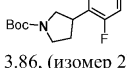
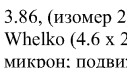
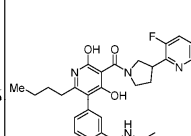
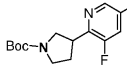
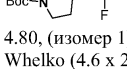
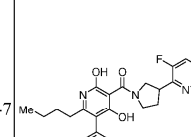
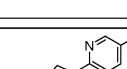
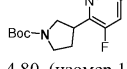
Соединение по примеру 138 получали из соединения 138b, используя способ, описанный в примере 1 (8.5%). LCMS (Метод А). Rt = 2.23, m/z = 524.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35-7.15 (m, 5H), 7.08-6.92 (m, 2H), 3.26-3.02 (m, 2H), 2.98-2.76 (m, 1H), 2.53 (m, 8H), 2.19 (br. s., 2H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.28-1.14 (m, 6H), 1.13-1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H). Человеческий APJ cAMP EC₅₀ диапазон эффективных концентраций А.

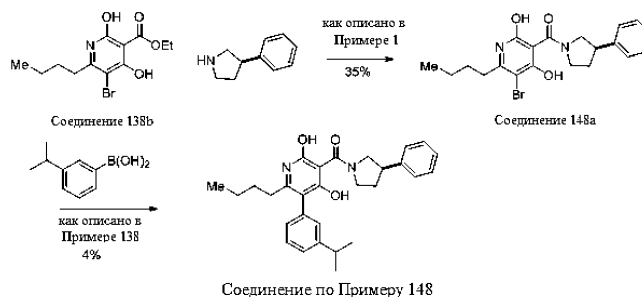
Следующие соединения по примерам 139-147 были получены по общей методике, описанной в примерах 138 и 74.

Таблица 7

Пр#	Структура	Название	Хиральный аминный интермедиат с временем удерживания (мин)	NMR	Rt (мин) Метод М+Н	Человеческий APJ cAMP EC ₅₀
139		2-[3-(2-бутил-5-{4-[(2,3-дифторфенил)-метил]пиперазин-1-карбонил}-4,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]ацето-нитрил	ахиральный	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.59 - 7.01 (m, 7H), 4.51 - 4.23 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.53 (m, 8H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 1.50 - 1.33 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 2H), 0.68 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.42 А 521.3	А
140		6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пи-ридин-2,4-диол	 Rt = 3.86, (изомер 2) Wheiko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.41 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 2H), 4.06 - 3.29 (m, 5H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.33 - 2.04 (m, 4H), 1.39 (br. s., 2H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.08 (d, J=6.9 Hz, 2H), 0.71 - 0.59 (m, 3H)	2.17 А 496.1	А
141		6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пи-ридин-2,4-диол	 Rt = 4.80, (изомер 1) Wheiko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.41 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 2H), 4.06 - 3.29 (m, 5H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.33 - 2.04 (m, 4H), 1.39 (br. s., 2H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.08 (d, J=6.9 Hz, 2H), 0.71 - 0.59 (m, 3H)	2.17 А 496.1	А
142		6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)пиридин-2,4-диол	 Rt = 4.80, (изомер 1) Wheiko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br. s., 1H), 8.02 - 7.76 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 - 6.83 (m, 1H), 6.84 - 6.62 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (br. s., 5H), 2.25 (br. s., 4H), 1.39 (br. s., 2H), 1.10 (d, J=6.9 Hz, 2H), 0.68 (t, J=6.8 Hz, 3H)	1.88 В 484.0	А

143		6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)пиридин-2,4-диол	 Вос-  Rt = 3.86, (изомер 2) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br. s., 1H), 8.02 - 7.76 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 - 6.83 (m, 1H), 6.84 - 6.62 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (br. s., 5H), 2.25 (br. s., 4H), 1.39 (br. s., 2H), 1.10 (d, J=6.9 Hz, 2H), 0.68 (t, J=6.8 Hz, 3H)	1.88 В 484.0	А
144		6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(гидроксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол	 Вос-  Rt = 3.86, (изомер 2) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.38 - 7.17 (m, 2H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (s, 5H), 2.32 - 2.03 (m, 4H), 1.39 (br. s., 2H), 1.10 (br. s., 2H), 0.68 (br. s., 3H)	1.27 А 484.2	А
145		3-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4,6-дигидрокси-пиридин-3-ил}-N-(пропан-2-ил)бензамид	 Вос-  Rt = 3.86, (изомер 2) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 8.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.36 (m, 5H), 2.24 (d, J=7.3 Hz, 4H), 1.41 (br. s., 2H), 1.22 - 1.06 (m, 8H), 0.67 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.62 А 539.2	А
146		3-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4,6-дигидрокси-пиридин-3-ил}-N-(пропан-2-ил)бензамид	 Вос-  Rt = 4.80, (изомер 1) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 8.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.36 (m, 5H), 2.24 (d, J=7.3 Hz, 4H), 1.41 (br. s., 2H), 1.22 - 1.06 (m, 8H), 0.67 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.62 А 539.2	А
147		6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(гидроксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол	 Вос-  Rt = 4.80, (изомер 1) Whelko (4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 % IPA/90 % CO ₂ ; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40 ° C; длина волны: 220 нм.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.38 - 7.17 (m, 2H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (s, 5H), 2.32 - 2.03 (m, 4H), 1.39 (br. s., 2H), 1.10 (br. s., 2H), 0.68 (br. s., 3H)	1.27 А 484.2	А

Пример 148. 6-Бутил-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-2,4-диол



Соединение 148a. (R)-5-(5-бром-6-бутил-2,4-дигидрокси-пиридин-3-ил)(3-фенилпирролидин-1-ил)метанол

Соединение 148a получали из соединения 138b, используя способ, описанный в примере 1 (выход 35%). LCMS (Метод D). Rt = 0.97, m/z = 421.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 7.45-7.21 (m, 5H), 4.10-3.64 (m, 4H), 3.42 (br. s., 1H), 2.91-2.74

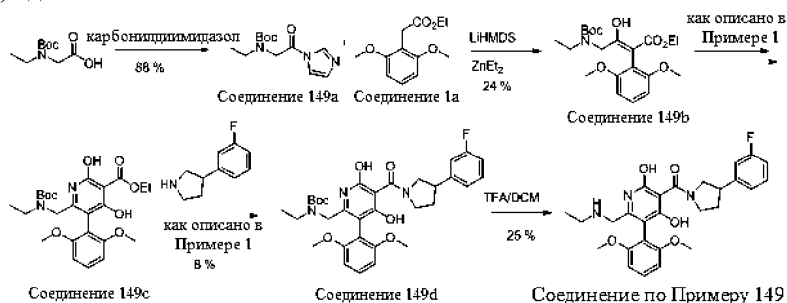
(m, 2H), 2.37 (br. s., 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.71 (quin, J=7.6 Hz, 2H), 1.46 (dq, J=14.8, 7.4 Hz, 2H), 1.06-0.89 (m, 3H).

Пример 148. 6-Бутил-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-2,4-диол

Соединение по примеру 148 получали из соединения 148а, используя способ, описанный в примере 138 (выход 4%). LCMS (Метод D). Rt = 2.31, m/z = 459.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42-7.18 (m, 7H), 7.10-6.98 (m, 2H), 3.89-3.32 (m, 4H), 2.90 (br. s., 1H), 2.24 (br. s., 3H), 2.11-1.90 (m, 1H), 1.40 (br. s., 2H), 1.26-1.14 (m, 7H), 1.08 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 3H). Человеческий сАМР ЕС₅₀ диапазон эффективных концентраций А.

Пример 149. 5-(2,6-Диметоксифенил)-6-[(этиламино)метил]-3-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол



Соединение 149а. трет-Бутил (2-(1H-имидазол-1-ил)-2-оксоэтил)(этил)карбамат

Карбонилдиимдазол (176 мг, 1.10 ммоль) добавляли к 2-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)уксусной кислоте (200 мг, 0.98 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре. Через 18 ч реакционную смесь промывали H₂O, органическую фракцию отделяли и сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получали соединение 149а в виде масла жёлтого цвета (220 мг, выход 88%).

LCMS (Метод E) Rt = 1.57 мин, m/z = 252.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8.24 (br. s., 1H), 7.52 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.45 (br. s., 1H), 3.47 (d, J=6.3 Hz, 1H), 3.43-3.28 (m, 1H), 1.52 (s, 5H), 1.45 (d, J=5.0 Hz, 1H), 1.40 (br. s., 3H), 1.24-1.08 (m, 3H)

Соединение 149b. Этил 4-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)-2-(2,6-диметоксифенил)-3-оксобутаноат

LiHMDS (1.0 мл, 1.0 ммоль, 1 М раствор в THF) добавляли к соединению 1а (160 мг, 0.71 ммоль) в THF (1 мл), охлаждённому до -78°C. Через 10 мин реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли диэтилцинк (2 М раствор, 0.5 мл, 1 ммоль). Затем реакционной смеси давали нагреться до -20°C в течение 40 мин. Добавляли соединение 149а (217 мг, 0.856 ммоль) в THF (0.5 мл) и через 20 мин реакционную смесь разбавляли 1N HCl, экстрагировали при помощи DCM (2×), сушили над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом гель-хроматографии на силикагеле, получали Соединение 149b (70 мг, выход 24%). LCMS (Метод E) Rt = 2.02 мин, m/z = 410.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7.32-7.10 (m, 1H), 6.65-6.41 (m, 2H), 5.07-5.06 (m, 1H) 4.22-3.98 (m, 2H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.77-3.56(m,6H), 3.32-2.88 (m,2H), 1.45-1.31 (m, 9H), 1.21-1.01 (m, 4H), 1.01-0.77 (m, 3H).

Соединение 149с. Этил 6-(((трет-бутоксикарбонил)этил)аминометил)-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксиникотинат

Соединение 149с получали из соединения 149b с выходом 17%, используя общую методику, описанную в примере 1. 5421LCMS (Метод E) Rt = 0.95 мин, m/z = 477.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7.39 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.46 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.06 (br. s., 2H), 3.89-3.67 (m, 6H), 3.07 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.47-1.41 (m, 3H), 0.91 (t, J=7.0 Hz, 3H).

Соединение 149d. Трет-Бутил ((3-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-4,6-дигидрокси-2-ил)метил)этилкарбамат

Соединение 149d получали из соединения 149с и 3-(3-фторфенил)пирролидина (полученного из хирального трет-бутил 3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилата с использованием общей методики, описанной при получении соединения 74с, изомера 2, Rt=10.72, хиральная аналитическая HPLC: Whelco (4.6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO₂; скорость потока: 3.0 мл/мин, 140 бар, 40°C; длина волны: 220 нм), используя способ, описанный в примере 1 (выход 8%). LCMS (Метод A) Rt=1.96 мин, m/z=596.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.15 (br. s., 1H), 7.06 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.76-6.61 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.65 (br. m., 3H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.51 (br. s., 6H), 2.26 (br. s., 1H), 1.98-1.89 (br. t., 2H), 1.33-1.26 (br. m., 9H), 0.75 (br. s., 3H)

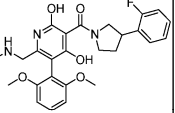

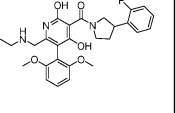

Пример 149. 5-(2,6-Диметоксифенил)-6-[(этиламино)метил]-3-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол

TFA (0.1 мл) добавляли к соединению 149d (12 мг, 0.020 моль) в DCM (1 мл) при комнатной температуре. Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-100% B в течение 15 мин, затем 3 мин выдержка при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин, получали соединение по примеру 149 (2.5 мг, 25%). LCMS (Метод A) Rt = 1.094 мин, m/z = 496.4 [M+H]⁺.

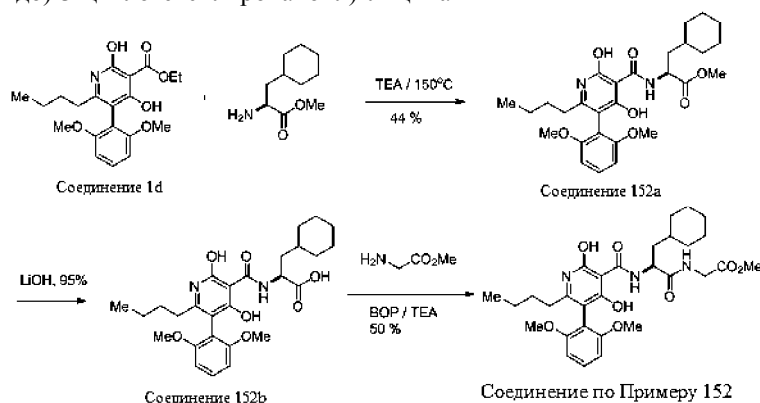
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44-7.27 (m, 2H), 7.18 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (br s, 6H), 3.17 (br s, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.40-2.14 (m., 3H), 2.13-1.95 (m, 1H), 1.90 (br s, 3H), 0.85 (br s, 3H). Человеческий APJ cAMP EC₅₀ диапазон эффективных концентраций C.

Следующие соединения по примерам 150 и 151 получали по общим методикам, описанным в примерах 149 и 74.

Таблица 8

Пр#	Структура	Название	Хиральный аминный интермедиат со временем удерживания (мин)	NMR	Rt (мин) Метод M+H	Человеческий cAMP EC ₅₀
150		5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этил амино)-метил]-3-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	 Rt = 10.65 (изомер 1) Chiralpak IF, 4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 15 % IPA /90 % CO ₂ ; скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40 °C, длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.41 (br. s., 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.67 (br. s., 6H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H) (2.33 (br s, 2H), 2.25 (br. s., 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.91 (br s, 3H), 0.88-0.81 (m, 3H)	1.26 B 495.9	B
151		5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этил амино)метил]-3-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол	 Rt = 10.65 (изомер 2) Chiralpak IF, 4.6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 15 % IPA /90 % CO ₂ ; скорость потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 40 °C, длина волны: 220 нм	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.40 (br. s., 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.69 (br s, 6H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.34 (br s, 2H), 2.34 (br s, 2H), 2.25 (br s, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.90 (br s, 3H), 0.88-0.81 (m, 3H)	1.10 A 496.3	B

Пример 152. Метил (S)-2-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-3-циклогексилпропаноил)глицинат



Соединение 152a. Метил (S)-2-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-3-циклогексилпропаноат

К перемешиваемому раствору соединения 1d (50 мг, 0.13 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли (S)-метил 2-амино-3-циклогексилпропаноат (30 мг, 0.16 ммоль) и Et₃N (0.037 мл, 0.27 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150° в герметичном реакционном сосуде при микроволновом облучении в течение 1 ч, давали охладиться до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 0.1M HCl, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Остаток помещали в колонку с силикагелем (12 г) и элюировали 0-100% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие соединение 152a, собирали в виде прозрачной жидкости и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением соединения 152a в виде бесцветного масла (30 мг, выход 44%). LCMS (Метод А) время удерживания = 2.50 мин, m/z = 514.9 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.34 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.52 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.14 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.54-1.76 (m, 7H), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.04-1.24 (m, 5H), 0.86-1.01 (m, 2H), 0.64 (t, J= 7.3 Hz, 3H).

Соединение 152b. (S)-2-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-3-циклогексилпропановая кислота

К перемешиваемому раствору соединения 152a (25 мг, 0.049 ммоль) в THF (5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (6.1 мг, 0.15 ммоль) в воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 0.1M HCl (pH = 4). Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (5×). Соединённые органические слои сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением соединения 152b (23 мг, выход 95%) в виде твёрдого продукта белого цвета. LCMS (Метод А) время удерживания = 1.72 мин, m/z = 501.0 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.38-4.45 (m, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.14 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.55-1.79 (m, 7H), 1.28-1.40 (m, 3H), 1.05-1.23 (m, 5H), 0.86-1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J= 7.0 Hz, 3H).

Пример 152. Метил (S)-2-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-3-циклогексилпропаноил)глицинат

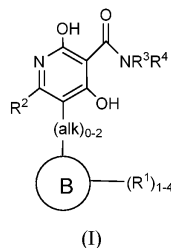
К перемешиваемому раствору соединения 152b (30 мг, 0.060 ммоль) в THF (3 мл) добавляли BOP (29 мг, 0.066 ммоль) и Et₃N (0.025 мл, 0.18 ммоль). Через 15 мин добавляли метил 2-аминоацетата гидрохлорид (9.0 мг, 0.072 ммоль) в THF (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором NH₄Cl. Органический слой сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем 5 мин выдержка при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие соединение 152, собирали и сушили в центрифуге. Остаток затем очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 19 мин, затем 5 мин выдержка при t 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие соединение 152 (16 мг, 50%), соединяли и сушили в центрифуге. LCMS (Метод А) Rt = 2.18 мин, m/z = 572.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.57 (br s, 1H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.51-1.70 (m, 5H), 1.27-1.40 (m, 3H), 1.05-1.26 (m, 5H), 0.89-0.97 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H). Человеческий

сАМР диапазон эффективных концентраций А.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

alk обозначает C₁₋₆алкил;

цикл В представляет собой C₆₋₁₂арил;

R¹ независимо выбран из галогена, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄ алкила, замещённого 0-3 R^c;

R² независимо выбран из C₁₋₅ алкила, замещённого 0-3 R^c, C₁₋₅ алкенила, замещённого 0-3 R^c, C₆₋₁₂арила, замещённого 0-3 R^c, C₅₋₁₂гетероциклила, замещённого 0-3 R^c, и C₃₋₆ циклоалкила, замещённого 0-3 R^c; при условии, что когда R² обозначает C₁₋₅ алкил, метиленовое звено, за исключением одного звена, связанного с пиридиновым циклом, может быть заменено на атомы O, N и S;

R³ и R⁴ независимо выбраны из H, C₁₋₅ алкила, замещённого 0-3 R^c; -(CH₂)_n-C₃₋₆ карбоциклила, замещённого 0-3 R^c, и -(CH₂)_n-гетероциклила, замещённого 0-3 R^c;

при условии, что R³ и R⁴, оба, не обозначают H или же R³ и R⁴ совместно с атомом азота, с которым они оба связаны, образуют гетероциклическое кольцо или спирогетероциклическое кольцо, содержащее атомы углерода и 0-4 гетероатома, выбранные из N, NR^{5a}, O и S, и замещённое 0-5 R^c;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из OH, =O, галогена, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, -(CR⁷R⁷)_n-C₃₋₁₀ карбоцикла, -(CR⁷R⁷)_n-гетероцикла и каждый замещён 0-3 R^c;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из -C(=O)OR^b, C(=O)NR^aR^a, -S(O)_pR^c, -(CR⁷R⁷)_n-C₃₋₁₀ карбоцикла, -C(=O)-C₃₋₁₀ карбоцикла, -(CR⁷R⁷)_n-гетероцикла, -C(=O)-гетероцикла, причём каждый замещён 0-3 R^c;

R⁶ независимо выбран из H, галогена, =O, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₅ алкила, замещённого 0-3 R^c, (CH₂)_n-C₃₋₆ карбоциклила, замещённого 0-3 R^c, C₆₋₁₂арила;

R⁷ в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и (CH₂)_n-C₃₋₁₂ карбоциклила, замещённого 0-3 R^c;

R^a, в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, замещённого 0-5 R^c, C₂₋₆ алкенила, замещённого 0-5 R^c, C₂₋₆ алкинила, замещённого 0-5 R^c, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀карбоциклила, замещённого 0-5 R^c, и -(CH₂)_n-гетероциклила, замещённого 0-5 R^c; или

R^a и R^a совместно с атомом азота, с которым они оба связаны, образуют гетероциклическое кольцо, замещённое 0-5 R^c;

R^b в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, замещённого 0-5 R^c и -(CH₂)_n-гетероциклила, замещённого 0-5 R^c;

R^c в каждом случае представляет собой гетероциклил, замещённый 0-5 R^c;

R^c в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, замещённого 0-5 R^c, -(CH₂)_n-C₄₋₆гетероциклила, -(CH₂)_n-арила, F, Cl, Br, CN, =O, -(CH₂)_nOR^f и -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₅алкила, необязательно замещённого галогеном и OH;

R^g в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅ алкила, необязательно замещённого галогеном и OH;

n независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4 и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2,

где "гетероциклильная группа" или "гетероциклил" означает устойчивую 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую или бициклическую группу или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членную полициклическую гетероциклическую группу, которая содержит углеродные атомы и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

2. Соединение по п.1, которое выбрано из

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-метоксифензоил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (1);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метил-N-(4-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид (2);

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-

- 2,4-диол (3);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-гидрокси-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (4);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (5);
 6-бутил-3-[4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (6);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (7);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (8);
 6-бутил-3-{3-[4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (9);
 метил N-(4-{4-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил}фенил)карбамат (10);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (11);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (12);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (13);
 3-(4-бензилпиперидин-1-карбонил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (14);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метил-N-[2-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид (15);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (16);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-метил-1Н-имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (17);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (18);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(2-метоксифенил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (19);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[3-(фуран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиперидин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (20);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (21);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (22);
 6-бутил-3-[4-(2-хлорфенил)пиперидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (23);
 4-{1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]пиперидин-4-ил} бензамид (24);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (25);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (26);
 6-бутил-N-[2-(4-хлорфенил)этил]-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метилпиридин-3-карбоксамид (27);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (28);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (29);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол (30);
 6-бутил-3-{4-[(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (31);
 3-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (32);
 N-бензил-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-пропилпиридин-3-карбоксамид (33);
 6-бутил-3-[3-(3-хлорфенил)азетидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (34);
 6-бутил-3-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (35);
 6-бутил-3-[3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (37);
 6-бутил-3-[3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (38);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (39);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (40);
 3-(4-бензоилпиперазин-1-карбонил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (41);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (42);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (43);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (44);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (45);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол (46);

- 6-бутил-3-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (47);
- 3-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (48);
- 3-[4-(1,2-бензотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (49);
- 1'-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]-1,2-дигидроспиро[3,1-бензоксазин-4,4'-пиперидин]-2-он (50);
- 3-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперазин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (51);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1-фенил-1Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (52);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1-фенил-1Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-1,4-дiazепан-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (53);
- 3-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперазин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (54);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(1Н-имидазол-4-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (55);
- 6-бутил-3-[4-(3-хлорфенил)пиперидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (56);
- 6-бутил-3-[4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (57);
- 6-бутил-3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (58);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (59);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (60);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (61);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-фенилпиперидин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол (62);
- 6-бутил-3-(4-циклогексилпиперазин-1-карбонил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (63);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(3Н-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил; карбонил)пиридин-2,4-диол (64);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (65);
- 1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,4'-хинолин]-2'-он (66);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (67);
- 6-бутил-3-[4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (68);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (69);
- 6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (70);
- 6-бутил-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (71);
- 6-бутил-3-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (72);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)метанон (74);
- 6-бутил-3-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (75);
- 3-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (76);
- 3-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (77);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (78);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (79);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (80);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (81);
- 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (82);

- 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (83);
- 3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (84);
- 3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (85);
- (5-(2,6-диметоксифенил)-6-(4-фторфенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон (86);
- (3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(4-фторфенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)метанон (87);
- 5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-6-(2-метоксиэтил)пиридин-2,4-диол (88);
- 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (89);
- 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (90);
- 6-(этоксиметил)-3-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2-метоксифенил)пиридин-2,4-диол (91);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-феноксипиперидин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол (92);
- 6-бутил-3-{4-[(2,4-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (93);
- 6-бутил-3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (94);
- N-(2-{1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-N-метилформамидо}этил)бензамид (95);
- 6-бутил-5-(2,5-диметоксифенил)-3-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (96);
- 6-бутил-5-(2,5-диметоксифенил)-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (97);
- N-{1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]азетидин-3-ил}бензамид (98);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метил-N-(2-феноксиэтил)пиридин-3-карбоксамид (99);
- 6-бутил-3-{4-[(5-хлорпиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (100);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (101);
- 6-бутил-N-{2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино]этил}-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-N-метилпиридин-3-карбоксамид (102);
- 6-бутил-3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,5-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (103);
- 3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксифенил)пиридин-2,4-диол (104);
- 6-бутил-3-[4-(5-хлорпиридин-2-карбонил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (105);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(2-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил}пиридин-2,4-диол (106);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(4-{[3-(трифторметил)фенил]метил}пиперазин-1-карбонил)пиридин-2,4-диол (107);
- 6-бутил-3-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (108);
- 6-бутил-3-[4-(циклогексилметил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (109);
- 6-бутил-3-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,5-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (110);
- 6-бутил-3-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (111);
- 6-бутил-3-{4-[(2,3-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,3-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (112);
- 3-{4-[(2-бром-5-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (113);
- 3-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (114);
- 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{3-[(3-фторпиридин-2-ил)окси]азетидин-1-карбонил}пиридин-

- 2,4-диол (115);
 6-бутил-3-{3-[(2,3-дифторфенил)метокси]азетидин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (116);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-N-[2-(2-фторфенил)этил]-2,4-дигидрокси-N-пропилпиридин-3-карбоксамид (117);
 N-{1-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбонил]азетидин-3-ил}-2,3-дифторбензол-1-сульфонамид (118);
 6-бутил-3-[4-(2,3-дифторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (119);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (120);
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{4-[(2-фтор-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-карбонил} пиридин-2,4-диол (121);
 6-бутил-3-{4-[(2,5-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (122);
 6-бутил-3-{4-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (123);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (124);
 6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (125);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (126);
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (127);
 3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)-6-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)пиридин-2,4-диол (128);
 3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)-6-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)пиридин-2,4-диол (129);
 6-бутил-3-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (130);
 3-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (131);
 3-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (132);
 3-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (133);
 3-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (134);
 6-бутил-3-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2-дигидропиридин-2-он (135);
 3-[(3S)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (136);
 3-[(3S)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол (137);
 6-бутил-5-(3-этилфенил)-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он (138);
 2-[3-(2-бутил-5-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-4,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]ацетонитрил (139);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-2,4-диол (140);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-2,4-диол (141);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)пиридин-2,4-диол (142);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-(3-метоксифенил)пиридин-2,4-диол (143);
 6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(гидроксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол (144);
 3-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4,6-дигидропиридин-3-ил}-N-(пропан-2-ил)бензамид (145);
 3-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4,6-дигидропиридин-3-ил}-N-

(пропан-2-ил)бензамид (146);

6-бутил-3-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-5-[3-(гидроксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол (147);

6-бутил-3-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-2,4-диол (148);

5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этиламино)метил]-3-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (149);

5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этиламино)метил]-3-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (150);

5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этиламино)метил]-3-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2,4-диол (151);

метил (S)-(2-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-3-циклогексилпропаноил)глицинат (152);

6-бутил-3-[4-(2,3-дихлорбензоил)пиперазин-1-карбонил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (153);

6-бутил-3-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-5-(2,3-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (154),

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Применение соединения по любому из пп.1 или 2 для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Применение композиции по п.3 для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

6. Способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.3.

7. Способ по п.6, в котором указанные сердечно-сосудистые заболевания представляют собой коронарную болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность у больных сахарным диабетом, сердечную недостаточность с сохранённой фракцией выброса, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда, гипертрофию сердца, ремоделирование сердца, ремоделирование сердца после инфаркта или после операции на сердце и пороки сердца.

