

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091576 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.04(22) Дата подачи заявки
2019.01.25(51) Int. Cl. C07D 213/72 (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01)
C07C 1/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ

(31) 1801355.7

(32) 2018.01.26

(33) GB

(86) PCT/GB2019/050209

(87) WO 2019/145726 2019.08.01

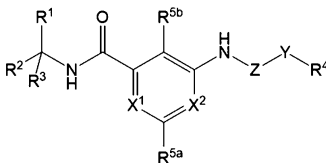
(71) Заявитель:
ЭНТЕРПРАЙЗ ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

Коллингвуд Стефен, Маккарти
Клайв, Харгрейв Джонатан Дэвид,
Хэй Дункан Александр, Шофилд
Томас Борегар, Эллам Сара, Бакстон
Крейг, Хабгуд Мэттью, Инграм
Питер, Ма Чун Ян, Напьер Спенсер,
Шайх Абдул, Смит Мэттью, Стимсон
Кристофер, Уокер Эдвард (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединения общей формулы (I)



(I)

где R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, X¹, X², Z и Y являются такими, как определено в данном документе, представляют собой положительные модуляторы активированного кальцием хлоридного канала (CaCC), TMEM16A. Соединения пригодны для лечения заболеваний и патологических состояний, на которые влияет модуляция TMEM16A, особенно респираторных заболеваний и патологических состояний.

A1

202091576

202091576

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563748EA/011

СОЕДИНЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые обладают активностью в качестве положительных модуляторов кальций-активированного хлоридного канала (CaCC), TMEM16A. Данное изобретение также относится к способам получения соединений и содержащих их фармацевтических композиций, а также к применению этих соединений при лечении заболеваний и патологических состояний, модулируемых TMEM16A, в частности респираторных заболеваний и патологических состояний.

Люди могут вдыхать до 12000 литров воздуха каждый день, и вместе с этим появляется возможность попадания в дыхательные пути патогенных микроорганизмов (таких как бактерии, вирусы и грибковые споры). Для защиты от этих переносимых по воздуху патогенов в легких были разработаны врожденные защитные механизмы, сводящие к минимуму вероятность заражения и колонизации дыхательных путей. Одним из таких механизмов является система удаления слизи, посредством которой выделяемая слизь продвигается вверх и из дыхательных путей путем скоординированного биения ресничек вместе с очищением от кашля. Это продолжающееся «очищение» легких постоянно удаляет вдыхаемые частицы и микробы, тем самым снижая риск инфекции.

В последние годы стало ясно, что гидратация геля слизи имеет решающее значение для очистки от слизи (Boucher 2007; Matsui *et al*, 1998). В нормальных, здоровых дыхательных путях гель слизи, как правило, содержит 97% воды и 3% масс./об. твердых веществ, в условиях чего слизь очищается с помощью мукоцилиарного действия. Гидратация слизистой оболочки дыхательных путей регулируется согласованной активностью ряда ионных каналов и транспортеров. Баланс секреции аниона (Cl^- / HCO_3^-), опосредованной регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) и активированной кальцием проводимостью хлорида (CaCC; TMEM16A) и абсорбцией Na^+ через эпителиальный канал Na^+ (ENaC) определяют состояние гидратации слизистой оболочки дыхательных путей. Поскольку ионы транспортируются через эпителий, осмотически обязана следовать вода, и, таким образом, жидкость либо выделяется, либо поглощается.

При респираторных заболеваниях, таких как хронический бронхит и муковисцидоз, % твердых веществ в геле слизи увеличивается по мере уменьшения гидратации и уменьшения клиренса слизи (Boucher, 2007). При муковисцидозе, когда потеря функциональных мутаций в CFTR ослабляет способность дыхательных путей выделять жидкость, % твердых веществ может быть увеличено до 15%, что, как полагают, способствует закупорке мелких дыхательных путей и нарушению очистки слизи. Стратегии увеличения гидратации слизи дыхательных путей включают как стимуляцию аниона, так и, следовательно, секрецию жидкости или ингибирование абсорбции Na^+ . С этой целью стимулирование активности каналов TMEM16A увеличит секрецию анионов и,

следовательно, увеличит накопление жидкости в слизистой оболочке дыхательных путей, гидратирует слизь и усилит механизмы очистки от слизи.

TMEM16A, также называемый Anoctamin-1 (Ano1), представляет собой молекулярную идентичность кальций-активированных хлоридных каналов (Caputo *et al*, 2008; Yang *et al*, 2008). Каналы TMEM16A открываются в ответ на повышение внутриклеточного уровня кальция и обеспечивают двунаправленный поток хлорида, гидрокарбоната и других анионов через клеточную мембрану. Функционально каналы TMEM16A были предложены для модуляции трансэпителиального транспорта ионов, перистальтики желудочно-кишечного тракта, ноцицепции и миграции/пролиферации клеток (Pedemonte & Galletta, 2014).

Каналы TMEM16A экспрессируются эпителиальными клетками различных органов, включая легкие, печень, почки, поджелудочную железу и слюнные железы. В дыхательных путях эпителия TMEM16A экспрессируется в высоких уровнях в слизистых, кубических клетках, реснитчатых клетках и в субмукозных железах. Физиологически TMEM16A активируется стимулами, которые мобилизуют внутриклеточный кальций, особенно пуриnergическими агонистами (АТФ, УТР), которые высвобождаются дыхательным эпителием в ответ на циклическое напряжение сдвига, вызванное дыханием и другими механическими стимулами, такими как кашель. Помимо увеличения секреции анионов, приводящей к усиленной гидратации дыхательных путей, активация TMEM16A играет важную роль в секреции гидрокарбоната. Сообщается, что секреция гидрокарбоната является важным регулятором свойств слизи и контроля pH просвета дыхательных путей и, следовательно, активности нативных противомикробных препаратов, таких как дефензины (Pezzulo *et al*, 2012).

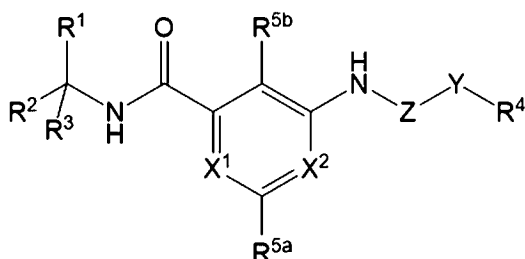
Косвенная модуляция TMEM16A, через повышение внутриклеточного кальция, была клинически исследована, например, Denufosol (Kunzelmann & Mall, 2003). Хотя обнадеживающие первоначальные результаты наблюдались в небольших группах пациентов, этот подход не принес клинической пользы в больших группах пациентов (Accurso *et al* 2011; Kellerman *et al* 2008). Это отсутствие клинического эффекта было объяснено только кратковременным повышением секреции анионов, результатом короткого периода полураспада дenufosола на поверхности эпителия и десенсibilизации рецептора/пути, а также нежелательными эффектами повышения внутриклеточного кальция, такими как повышенное высвобождение слизи из бокаловидных клеток (Moss, 2013). Ожидается, что соединения, которые воздействуют непосредственно на TMEM16A для усиления открытия канала при низких уровнях повышения кальция, будут длительно улучшать секрецию анионов и мукоцилиарный клиренс у пациентов и улучшать врожденную защиту. Поскольку активность TMEM16A не зависит от функции CFTR, положительные модуляторы TMEM16A обладают потенциалом доставлять клиническую пользу всем пациентам с CF и респираторным заболеваниям без CF, характеризующимся застоем слизи, включая хронический бронхит и тяжелую астму.

Модуляция TMEM16A была задействована в качестве терапии сухости во рту

(ксеростомии), возникающей в результате дисфункции слюнных желез при синдроме Шегрена и лучевой терапии, сухости глаз, холестаза и расстройств моторики желудочно-кишечного тракта.

Авторы настоящего изобретения разработали новые соединения, которые являются положительными модуляторами ТМЕМ16А и, следовательно, которые применяются для лечения заболеваний и патологических состояний, при которых модуляция ТМЕМ16А играет роль, в частности респираторных заболеваний и патологических состояний.

В первом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение общей формулы (I), включающее все таутомерные формы, все энантиомеры и изотопные варианты и их соли и сольваты:



(I)

где:

R¹ представляет собой H, CN, C(O)OR¹², C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкенил или C₂₋₃ алкинил, причем любые из алкильных, алкенильных или алкинильных групп необязательно замещены одним или более заместителями, подходяще, одним заместителем, выбранным из фтора, OR¹², N(R¹²)₂, C(O)OR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)R¹² и N(R¹³)C(O)R¹²;

где каждый R¹² и R¹³ независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ фторалкила.

R² представляет собой H или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный OR¹²;

R³ представляет собой:

C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил или C₂₋₁₀ алкинил, любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, подходяще, одним заместителем, выбранным из фтора, CN, R¹⁴ OR¹⁴, OR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁴, N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶ и N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶; или

3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему или 6-10-членную арильную или 5-10-членную гетероарильную циклическую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, OR¹⁷ и N(R¹⁷)₂;

где R¹⁴ представляет собой 6-10-членную арильную или 5-10-членную гетероарильную кольцевую систему, или 3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, OR¹⁷ и N(R¹⁷)₂; где каждый R¹⁷ независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ галогеналкил;

каждый R¹⁵ и R¹⁶ независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

или

R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием 3-10-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, необязательно замещенной одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^9 , $N(R^9)_2$, $C(O)OR^9$, $C(O)N(R^9)_2$, $C(O)R^9$, $N(R^9)C(O)R^9$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного галогеном, OR^9 или $N(R^9)_2$; или

R^1 , R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием мостиковой 5-10 членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы или фенила, любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, OR^9 , $N(R^9)_2$, $C(O)OR^9$, $C(O)N(R^9)_2$, $C(O)R^9$, $N(R^9)C(O)R^9$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного галогеном, OR^9 или $N(R^9)_2$;

каждый R^9 независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила;

каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой N или CR^8 ;

R^8 представляет собой H, галоген, OH, $O(C_{1-4}$ алкил), CN или NH_2 ;

Y представляет собой связь или C_{1-6} алкилен с прямой цепью, который необязательно замещен одним или более заместителями R^{18} , причем два заместителя R^{18} могут быть присоединены к одинаковым или различным атомам углерода;

где каждый R^{18} независимо представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил, в котором $-CH_2-$ необязательно заменена на $-NH-$ или $-O-$ и где две группы R^{18} могут соединяться с атомом или атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы;

Z представляет собой $-C(O)-$ или $-C(O)NH-$;

R^4 представляет собой 6-14-членную арильную, 5-14-членную гетероарильную или 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из:

галогена, CN, нитро, R^{19} , OR^{19} , OR^6 , SR^6 , NR^6R^7 , $C(O)R^6$, $C(O)R^{19}$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)(R^7)$, $N(R^7)C(O)R^6$;

C_{1-6} алкила или $O(C_{1-6}$ алкила), любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, нитро, R^{19} , OR^6 , SR^6 , NR^6R^7 , $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)(R^7)$ и $N(R^7)C(O)R^6$; и

когда R^4 не имеет полностью ароматический характер, представляет собой оксо;

где R^{19} представляет собой 5- или 6-членную арильную или гетероарильную кольцевую систему или 3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OH, $O(C_{1-4}$ алкила), $O(C_{1-4}$ галогеналкила);

R^6 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, бензил, 3-7-членный карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; или

R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или более

дополнительных гетероатомов и, необязательно, замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо и галогена; и

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или галоген; для применения в медицине.

В настоящем описании, за исключением случаев, когда контекст требует иного из-за языка выражений или необходимого значения, слово «содержит» или варианты, такие как «содержит» или «содержащий», используется в инклюзивном смысле, то есть для указания присутствия заявленных признаков, но не для того, чтобы исключить наличие или добавление дополнительных признаков в разнообразных вариантах осуществления изобретения.

В настоящем описании ссылки на «фармацевтическое применение» относятся к применению для введения человеку или животному, в частности человеку или млекопитающему, например домашнему или домашнему животному, для лечения или профилактики заболевания или медицинского состояния. Термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, которая пригодна для фармацевтического применения, а «фармацевтически приемлемая» относится к агенту, который пригоден для применения в фармацевтической композиции. Другие подобные термины должны толковаться соответственно.

В настоящем описании термин « C_{1-6} » алкил относится к линейной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода. Термин охватывает метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил и t-бутил. Другие алкильные группы, например C_{1-10} алкил, являются такими, как определено выше, но содержат разное количество атомов углерода.

Термин « C_{2-6} » алкенил относится к прямой или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода и, по меньшей мере, одной двойной углерод-углеродной связи. Термин охватывает этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, бутен-1-ил и бутен-2-ил. Другие алкенильные группы, например C_{2-10} алкенил, являются такими, как определено выше, но содержат разное количество атомов углерода.

Термин « C_{2-6} » алкинил относится к прямой или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода и, по меньшей мере, одной тройной углерод-углеродной связи. Термин охватывает этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил, бутин-1-ил и бутин-2-ил. Другие алкинильные группы, например C_{2-10} алкинил, являются такими, как определено выше, но содержат разное количество атомов углерода.

Термин « C_{1-6} алкилен» относится к прямой или разветвленной полностью насыщенной углеводородной цепи, имеющей от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают в себя $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $CH(CH_3)-CH_2-$, $CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$ и $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$. Другие алкиленовые группы, например C_{1-3} алкилен, являются такими, как определено выше, за исключением того, что они содержат указанное число (например, от 1 до 3) атомов углерода.

Термины «карбоциклический» и «карбоциклил» относятся к неароматической

углеводородной кольцевой системе, содержащей от 3 до 10 кольцевых атомов углерода, если не указано иное, и, необязательно, к одной или более двойным связям. Карбоциклическая группа может представлять собой одно кольцо или может содержать два или три кольца, которые могут быть конденсированы или соединены мостиком, где атомы углерода в мостике включены в число атомов углерода в кольце. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил и циклогексенил, а также мостиковые системы, такие как бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил и адамантил.

В контексте настоящего описания термины «гетероциклический» и «гетероциклил» относятся к неароматической кольцевой системе, содержащей от 3 до 10 кольцевых атомов, включая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S. Гетероциклическая группа может представлять собой одно кольцо или может содержать два или три кольца, которые могут быть конденсированы или соединены мостиком, где атомы мостика включены в число атомов кольца. Примеры включают в себя тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил и тиоморфолинил, а также конденсированные системы, такие как циклопропил-конденсированный пирролидин.

Термины «арил» и «ароматический» в контексте настоящего описания относятся к кольцевой системе с ароматическим характером, имеющей от 5 до 14 атомов углерода в кольце и содержащей до трех колец. Если арильная группа содержит более одного кольца, не все кольца должны быть полностью ароматическими по своему характеру. Примерами ароматических групп являются бензол, нафталин, флуорен, тетрагидронафталин, индан и инден.

Термины «гетероарил» и «гетероароматический» в контексте данного описания относятся к кольцевой системе с ароматическим характером, имеющей от 5 до 14 атомов кольца, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S, и содержащей до трех колец. Если гетероарильная группа содержит более одного кольца, не все кольца должны быть ароматическими по своему характеру. Примеры гетероарильных групп включают в себя пиридин, пиримидин, индол, индазол, тиофен, бензотиофен, бензоксазол, бензофуран, дигидробензофуран, тетрагидробензофуран, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин и индолин.

Термин «оксо» относится к заместителю C=O, где атом углерода представляет собой кольцевой атом карбоциклической, гетероциклической группы или кольца арильной или гетероарильной группы, которая не является ароматической по своему характеру.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или иоду, а термин «галоген» относится к группам фтора, хлора, брома или иода. Аналогично, «галогенид» относится к фториду, хлориду, бромиду или иодиду.

Термин «C₁₋₆ галогеналкил» в контексте данного документа, термин относится к C₁₋₆ алкильной группе, как определено выше, в которой один или более атомов водорода замещены галогеновой группой. Любое количество атомов водорода может быть заменено,

вплоть до пергалогенного замещения. Примеры включают в себя трифторметил, хлорэтил и 1,1-дифторэтил. Фторалкильная группа представляет собой галогеналкильную группу, в которой галогеном является фтор.

Термин «изотопный вариант» относится к изотопно-меченым соединениям, которые идентичны соединениям, перечисленным в формуле (I), но кроме того факта, что один или более атомов заменены атомом, атомная масса или массовое число которого отличается от атомной массы или массового числа наиболее обычно встречающихся в природе, или в котором доля атома, имеющего атомную массу или массовое число, встречающееся в природе реже, была увеличена (последняя концепция упоминается как «изотопное обогащение»). Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, иода и хлора, такие как 2H (дейтерий), 3H , 11C , 13C , 14C , 18F , 123I или 125I (например, 3H , 11C , 14C , 18F , 123I или 125I), которые могут быть встречающимися в природе или не встречающимися в природе изотопами.

Соединения общей формулы (I) являются модуляторами TMEM16A и, следовательно, в следующем аспекте изобретения предложено соединение общей формулы (I), как определено выше, для применения в лечении или профилактике заболеваний и патологических состояний, на которые оказывает влияние модуляция TMEM16A.

Предусмотрено также применение соединений общей формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний и патологических состояний, на которые оказывает влияние модуляция TMEM16A.

Также предложен способ лечения или профилактики заболеваний и патологических состояний, на которые оказывает влияние модуляция TMEM16A, причем данный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I).

Заболевания и патологические состояния, на которые оказывает влияние модуляция TMEM16A, включают в себя респираторные заболевания и патологические состояния, сухость во рту (ксеростомия), кишечную гипермобильность, холестаза и глазные заболевания.

Там предложено также:

Соединение общей формулы (I) для применения в лечении или профилактике респираторных заболеваний и патологических состояний.

Соединение общей формулы (I) для применения в лечении или профилактике сухости во рту (ксеростомия).

Соединение общей формулы (I) для применения в лечении или профилактике кишечной гипермобильности.

Соединение общей формулы (I) для применения в лечении или профилактике холестаза.

Соединение общей формулы (I) для применения в лечении или профилактике глазных заболеваний.

В данном изобретении также предложено:

Применение соединения общей формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики респираторных заболеваний и патологических состояний.

Применение соединения общей формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики сухости во рту (ксеростомия).

Применение соединения общей формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики кишечной гипермобильности.

Применение соединения общей формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики холестаза.

Применение соединения общей формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики глазных заболеваний.

Там дополнительно предложено:

Способ лечения или профилактики респираторных заболеваний и патологических состояний, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I).

Способ лечения или профилактики сухости во рту (ксеростомии), включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I).

Способ лечения или профилактики кишечной гипермобильности, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I).

Способ лечения или профилактики холестаза, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I).

Способ лечения или профилактики глазных заболеваний, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I).

Респираторные заболевания и патологические состояния, которые могут лечиться или предотвращаться соединениями общей формулы (I), включают в себя муковисцидоз, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, эмфизему, бронхоэктазию, включая некистозный фиброз, бронхоэктазию, астму и первичную цилиарную дискинезию.

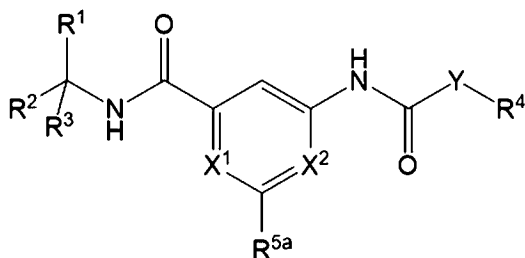
Сухость во рту (ксеростомия), которую можно лечить или предотвращать с помощью соединений общей формулы (I), может быть результатом синдрома Шегрена, лучевой терапии и ксерогенных препаратов.

Гипермобильность кишечника, которую можно лечить или предотвращать с помощью соединений общей формулы (I), может быть связана с желудочной диспепсией, гастропарезом, хроническим запором и синдромом раздраженного кишечника.

Глазные заболевания, которые могут лечиться или предотвращаться соединениями

общей формулы (I), включают в себя заболевание сухого глаза.

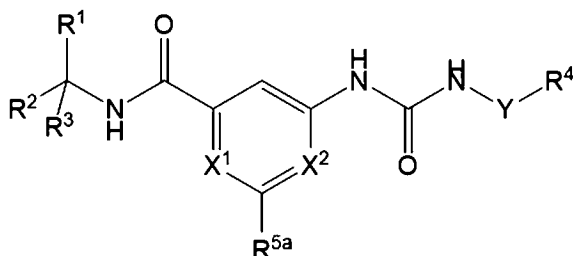
В некоторых случаях в соединении общей формулы (I) Z представляет собой -C(O)- и R^{5b} представляет собой H, так, что соединение имеет формулу (Iz):



(Iz)

где R¹, R², R³, R⁴, R^{5a} и Y как определено для общей формулы (I).

В некоторых случаях в соединении общей формулы (I), Z представляет собой -C(O)NH-, и R^{5b} представляет собой H, так что соединение представляет собой соединение общей формулы (Iy):

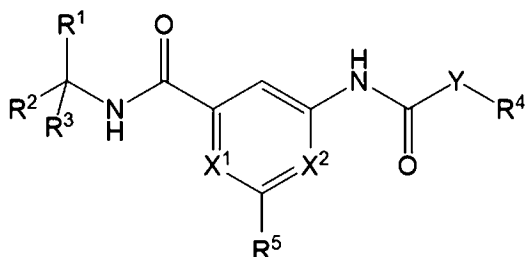


(Iy)

где R¹, R², R³, R⁴, R^{5a} и Y как определено для общей формулы (I).

В некоторых соединениях общей формулы (Iz) Y не представляет собой связь.

В некоторых случаях соединение общей формулы (I) представляет собой соединение общей формулы (Ix), включающее все таутомерные формы, все энантиомеры и изотопные варианты и их соли и сольваты:



(Ix)

где:

R¹ представляет собой H, CN или C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OR¹², N(R¹²)₂, C(O)OR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)R¹² и N(R¹³)C(O)R¹²,

где каждый R¹² и R¹³ независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ галогеналкила;

R² представляет собой C₁₋₆ алкил;

R³ представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более

заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, O(C₁₋₆ алкила), C(O)O-(C₁₋₆ алкила) и N(H)C(O)O-(C₁₋₆ алкила); или

R² и R³ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием 3-10-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, необязательно замещенной одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OR⁹, N(R⁹)₂, C(O)OR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)R⁹ и N(R⁹)C(O)R⁹; или

R¹, R² и R³ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием мостиковой 5-10 членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, необязательно замещенной одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OR⁹, N(R⁹)₂, C(O)OR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)R⁹, N(R⁹)C(O)R⁹;

каждый R⁹ независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ галогеналкила;

каждый из X¹ и X² независимо представляет собой N или CR⁸

R⁸ представляет собой H, галоген, OH, CN или NH₂;

Y представляет собой связь или C₁₋₆ алкилен;

R⁴ представляет собой 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил или 5-10-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любое из которых необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из:

галогена, CN, нитро;

OR⁶, SR⁶, NR⁶R⁷, C(O)R⁶ C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)(R⁷), N(R⁷)C(O)R⁶;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, нитро, OR⁶, SR⁶, NR⁶R⁷, C(O)R⁶ C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)(R⁷) и N(R⁷)C(O)R⁶; и

когда R⁴ не имеет полностью ароматический характер, представляет собой оксо;

где R⁶ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, 3-7 членный карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил;

R⁷ представляет собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил; или

R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или более дополнительных гетероатомов и, необязательно, замещенное одним или более оксозаместителями;

R⁵ представляет собой H, C₁₋₄ алкил или галоген.

В некоторых пригодных соединениях по данному изобретению R¹ представляет собой H, CN, C(O)OR¹² или метил, этил или этинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из фтора, OR¹², N(R¹²)₂, C(O)OR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)R¹² и N(R¹³)C(O)R¹²;

где каждый R¹² и R¹³ независимо является таким, как определено выше, но более пригодно, H или C₁₋₄ алкил.

Более подходяще, R¹ представляет собой H, CN, C(O)OH, C(O)OMe или метил, этил или этинил, любой из которых может быть незамещенным или замещенным одним или

более заместителями, выбранными из фтора, OH, метокси, C(O)OC₁₋₄ алкила, NHC(O)C₁₋₄ алкила, C(O)NHC₁₋₄ алкила, NHC₁₋₄ алкила и NHC₁₋₄ фторалкила.

В некоторых более подходящих соединениях R¹ представляет собой H, CN, этинил или метил, любой из которых может быть незамещенным или замещенным OH; особенно H, CN или метил.

В некоторых пригодных соединениях по данному изобретению:

R² представляет собой метил или этил, в частности, метил; и

R³ представляет собой C₁₋₄ алкил, или более подходяще C₁₋₃ алкил, например, метил, этил или изопропил; любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из гидроксила, метокси, этокси, -C(O)O-(C₁₋₄ алкила) и -N(H)C(O)O-(C₁₋₄ алкила).

Более подходяще в этом случае R³ не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из метокси, этокси и -N(H)C(O)O-(C₁₋₄ алкила), конкретно метокси или и -N(H)C(O)O-(C₁₋₄ алкила).

В данных соединениях R¹, подходяще, представляет собой метил.

В других пригодных соединениях по данному изобретению R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил, более пригодно, H, метил или этил, особенно H или метил.

В некоторых пригодных соединениях по данному изобретению R³ представляет собой C₁₋₁₀ алкил, более подходяще C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ алкинил, любой из которых необязательно замещен, как описано выше.

Более подходяще, R³ представляет собой C₁₋₁₀ алкил, более подходяще C₁₋₆ алкил, или C₂₋₃ алкинил.

Более подходяще, когда R³ представляет собой алкильную, алкенильную или алкинильную группу, то она не замещена или замещена одним заместителем, выбранным из фтора, R¹⁴ OR¹⁴, OR¹⁵, C(O)OR¹⁵, N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ и N(R¹⁶)C(O)OR¹⁵; где R¹⁴, R¹⁵ и R¹⁶ являются такими, как описано выше.

В этих соединениях еще более пригодно, чтобы R¹⁴ был выбран из фенильного, пиридинского и 5- или 6-членного гетероциклического кольца, особенно азотсодержащего кольца и, более конкретно, 6-членного азотсодержащего кольца, такого как морфолин, пиперидин или пиперазин. Более подходяще, R¹⁵ выбирают из H, или C₁₋₄ алкила. R¹⁶, подходяще, представляет собой H.

Примеры таких групп R³ включают в себя:

метил или этил, необязательно замещенный OH, F, фенил, O-фенил, морфолин, NHS(O)₂C₁₋₄ алкил или NHC(O)C₁₋₄ алкил;

пропинил, например проп-1-инил и этинил.

В других пригодных соединениях, R³ представляет собой 3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, в частности C₃₋₇ циклоалкильную группу, например, циклопропил, который может быть замещен, как определено выше, но более подходяще является незамещенным.

В еще других подходящих соединениях общей формулы (I) R³ представляет собой

6-10 членную арильную или 5-10-членную гетероарильную кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена, как определено выше.

Более подходяще в этом случае R^3 представляет собой фенил или 5- или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную, как определено выше, в частности фенил или пиридил.

Такие группы R^3 может быть незамещенным или замещенным, как определено выше, особенно подходящими заместителями, выбранными из OR^{17} и $N(R^{17})_2$, где каждый R^{17} независимо является таким, как определено выше, но, более пригодно, представляет собой H или метил.

В некоторых особенно пригодных соединениях по настоящему изобретению R^1 представляет собой метил или CN и R^2 и R^3 оба представляют собой метил.

В некоторых пригодных соединениях по данному изобретению R^2 и R^3 объединяются с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы.

Подходящие карбоциклические кольца, образованные R^2 и R^3 , включают: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил; и мостиковые системы, такие как бицикло[1.1.1]пентил, бицикло-[2.2.1]гептил, бицикло-[2.2.2]октил и адамантил, (при условии, что атом, к которому R^2 и R^3 присоединены, не представляет собой мостиковый атом).

Более подходящие карбоциклические кольца, образованные R^2 и R^3 , включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Подходящие гетероциклические кольца, образованные R^2 и R^3 , включают в себя; тетрагидропиран-ил, например тетрагидропиран-4-ил; тетрагидрофуранил, например тетрагидрофуран-3-ил; оксетанил, например оксетан-3-ил; пиперидинил, например пиперидин-2-ил и пиперидин-4-ил; морфолинил, пиперазинил и циклопропил-конденсированный пирролидин.

Более подходящие гетероциклические кольца, образованные R^2 и R^3 , включают в себя; тетрагидропиран-ил, например тетрагидропиран-4-ил; тетрагидрофуранил, например тетрагидрофуран-3-ил; оксетанил, например оксетан-3-ил; пиперидинил, например пиперидин-2-ил и пиперидин-4-ил; и циклопропил-конденсированный пирролидин.

Любая из кольцевых систем, образованных R^2 и R^3 может быть замещена, как описано выше. В некоторых случаях кольцевая система является незамещенной или замещенной одним заместителем, выбранным из OR^9 и $C(O)OR^9$, где R^9 является таким, как определено выше, но, подходяще, что представляет собой C_{1-4} алкил, например, *трет*-бутил.

В альтернативных пригодных соединениях карбоциклическая или гетероциклическая кольцевая система, образованная R^2 и R^3 , может быть не замещена или замещена одним или более заместителями, например 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, OR^9 , $C(O)OR^9$, незамещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного галогеном или OR^9 , более пригодно, 1 или 2 заместителями, выбранными из фтора, OR^9 ,

$C(O)OR^9$, незамещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного фтором или OR^9 .

В частности, карбоциклическая или гетероциклическая кольцевая система, образованная R^2 и R^3 , может быть не замещена или замещена одним или более заместителями, например 1 или 2 заместителями, выбранными из фтора, OH , $C(O)O(C_{1-4}$ алкила), незамещенного C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкила, замещенного OH .

В некоторых соединениях, где R^2 и R^3 образуют карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, R^1 представляет собой H ;

В других таких соединениях R^1 представляет собой метил.

В других таких соединениях R^1 представляет собой метил, замещенный OH .

В еще других таких соединениях R^1 представляет собой CN .

В еще других таких соединениях R^1 представляет собой этинил.

В еще других таких соединениях R^1 представляет собой $C(O)OR^{12}$, например $C(O)OCH_3$.

В конкретно пригодных соединениях, где R^2 и R^3 образуют карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему:

R^1 представляет собой H или циано и R^2 и R^3 образуют 5-6-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, в частности, 6-членную кольцевую систему, например циклогексил или тетрагидропиранил, такой как тетрагидропиран-4-ил.

В других пригодных соединениях по настоящему изобретению R^1 , R^2 и R^3 в сочетании с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют мостиковую карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, особенно карбоциклическую систему, такую как бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло-[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил или адамантил.

В некоторых случаях карбоциклическая система может быть выбрана из 3-бицикло[1.1.1]пентанила, бицикло-[2.2.1]гептанила, бицикло[2.2.2]октанила и 1-адамантила.

В других случаях карбоциклическая кольцевая система может быть выбрана из бицикло[1.1.1]пентанила, бицикло[2.1.1]гексанила и адамантила, особенно, 3-бицикло[1.1.1]пентанила, 1-бицикло[2.1.1]гексанила и 1-адамантила,

Подходяще, кольцевая система является незамещенной или замещенной одним заместителем, выбранным из OR^9 и $C(O)OR^9$, где R^9 является таким, как определено выше, но более пригодно, H , метил или этил, особенно H или метил и, более конкретно, метил. Более подходяще, кольцевая система является незамещенной.

Альтернативно, кольцевая система может быть незамещенной или замещенной одним или более заместителями, подходяще, одним или двумя заместителями и, более подходяще, одним заместителем, выбранным из фтора, циано, C_{1-4} алкила, OR^9 и $C(O)OR^9$, где R^9 является таким, как определено выше, но, подходяще, представляет собой H , метил или этил, особенно H или метил и, более особенно, метил.

В других пригодных соединениях по настоящему изобретению R^1 , R^2 и R^3

объединяются с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием фенильной группы, которая может быть замещена, как определено выше, но, более подходяще, является незамещенной.

В некоторых пригодных соединениях общей формулы (I) X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CR^8 , где R^8 является таким, как определено выше. В частности, X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CH.

Подходяще, в таких соединениях, когда -Z представляет собой C(O)- и Y представляет собой связь, то R^4 не представляет собой 5-10-членную гетероарильную кольцевую систему, которая присоединена к линкеру Y *через* кольцевой атом азота.

В других пригодных соединениях общей формулы (I) оба X^1 и X^2 представляют собой CR^8 , где каждый R^8 независимо является таким, как определено выше.

В таких соединениях R^4 , подходяще, представляет собой фенил, имеющий заместитель OH во 2- или 3-м положении и, необязательно, один или более дополнительных заместителей, как определено выше.

Более подходяще, R^4 представляет собой фенил, имеющий заместитель OH во 2-положении и, необязательно, один или более дополнительных заместителей, как определено выше.

В других пригодных соединениях общей формулы (I) X^1 представляет собой CR^8 , где R^8 является таким, как определено выше, и X^2 представляет собой N.

В некоторых пригодных соединениях данного типа Z представляет собой -C(O)- и Y не представляет собой связь. Поэтому Y может представлять собой C_{1-6} алкилен с прямой цепью, необязательно замещенный одним или более заместителями R^{18} , как определено выше.

В других соединениях, в которых X^1 представляет собой CR^8 , X^2 представляет собой N, Z представляет собой -C(O)NH- и Y представляет собой связь, R^4 , подходяще, не представляет собой 12-членную гетероарильную кольцевую систему.

В других пригодных соединениях общей формулы (I), в которых X^1 представляет собой CR^8 , где R^8 является таким, как определено выше, и X^2 представляет собой N:

когда R^1 и R^2 оба представляют собой H, R^3 не представляет собой 5- или 6-членную арильную или гетероарильную кольцевую систему, необязательно замещенную, как описано выше; и когда R^1 представляет собой H, R^2 и R^3 не объединяются с образованием циклогексильного кольца.

В еще других пригодных соединениях общей формулы (I) оба X^1 и X^2 представляют собой N.

В этих соединениях, подходяще, когда один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H или метил, R^3 представляет собой незамещенный или незамещенный фенил.

В соединениях по настоящему изобретению, когда X^1 и/или X^2 представляет собой CR^8 , R^8 , подходяще, представляет собой H или галоген, например, H или фтор. В альтернативных подходящих соединениях R^8 представляет собой H, галоген, OH, метокси

или этокси, особенно, Н, фтор, хлор, ОН или метокси.

Как описано выше, в более пригодных соединениях по настоящему изобретению Z представляет собой -C(O)- или C(O)NH и так, что соединение представляет собой соединение общей формулы (Iz), (Iy) или (Ix).

В некоторых более пригодных соединениях по настоящему изобретению Y представляет собой C₁₋₃ алкилен, еще более подходяще -CH₂-, -CH(CH₃)CH₂- или -CH₂CH₂-. Более подходяще, Y представляет собой -CH₂- или -CH₂CH₂- и в особенно подходящих соединениях Y представляет собой -CH₂-.

В других пригодных соединениях по данному изобретению Y представляет собой связь.

В других пригодных соединениях по данному изобретению Y представляет собой C₁₋₃ алкилен с прямой цепью, необязательно замещенный одним или более заместителями R¹⁸, где R¹⁸ является таким, как определено выше, и причем два заместителя R¹⁸ могут быть присоединены к одинаковым или различным атомам углерода.

Подходяще, в таких соединениях каждый R¹⁸ независимо представляет собой метил или этил, или две группы R¹⁸ присоединенные к одному и тому же атому углерода, объединяются с образованием циклопропильного, циклобутильного или циклопентильного кольца.

Еще более подходяще, Y представляет собой связь или -C₁₋₃ алкилен-.

Примеры линкеров Y включают в себя связь, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂- и



В других пригодных соединениях общей формулы (I) Y представляет собой -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- или -CH₂CH₂CH₂-, особенно, -CH₂- или -CH₂CH₂- и, более особенно, -CH₂-.

В некоторых пригодных соединениях общих формул (I) R^{5b} представляет собой Н или галоген, например фтор.

Более обычно, R^{5b} представляет собой Н так, что соединение представляет собой соединение общей формулы (Iz), (Iy) или (Ix) выше.

В некоторых пригодных соединениях общих формул (I), (Iz) и (Iy) R^{5a} представляет собой Н, C₁₋₄ алкил или галоген, например фтор.

В некоторых пригодных соединениях общих формул (I), (Iz) и (Iy) R^{5a} представляет собой метил или этил, особенно метил.

В других пригодных соединениях общей формулы (I), (Iz) и (Iy), R^{5a} представляет собой галоген, особенно фтор

Более обычно, в соединениях общих формул (I), (Iz) и (Iy), R^{5a} представляет собой Н.

В некоторых пригодных соединениях общей формулы (Ix) R⁵ представляет собой Н.

В других пригодных соединениях общей формулы (Ix) R⁵ представляет собой C₁₋₄ алкил, более обычно, метил или этил и, особенно метил.

В еще других пригодных соединениях изобретения, R^5 представляет собой галоген, особенно фтор.

В типичных соединениях общей формулы (I) оба R^{5a} и R^{5b} представляют собой H.

В соединениях по настоящему изобретению R^4 представляет собой 6-14-членную арильную, 5-14-членную гетероарильную или 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена, как определено выше. Более подходяще, R^4 представляет собой 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил или 5-10-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любое из которых необязательно замещено одним или более заместителями, как описано выше.

В некоторых более пригодных соединениях общей формулы (I), R^4 представляет собой 6-11-членную арильную группу, например группу, выбранную из фенила, нафтила, инданила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила и бензоциклогептанила, любая из которых необязательно замещена, как описано выше.

В других более пригодных соединениях общей формулы (I), R^4 представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу, например группу, выбранную из пиридила, хинолинила, хиноксалинила, индазолила, индолила, бензоксазолила, дигидробензофуранила, фурила и тиенила, любой из которых необязательно замещен, как описано выше.

В других более пригодных соединениях общей формулы (I), R^4 представляет собой карбоциклическую группу, например группу, выбранную из циклогексила и адамантила, любая из которых является незамещенной или замещенной, как описано выше.

В некоторых пригодных соединениях по данному изобретению R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, как описано выше.

Альтернативно, R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, как описано выше. Более подходяще, в этом случае R^4 представляет собой пиридил, пирролил, тиенил, фурил, бензоксазолил, имидазолил, индолил или индазолил.

В некоторых пригодных соединениях R^4 замещен одним или более заместителями, выбранными из:

галогена, CN;

OR^6 , NR^6R^7 , $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)(R^7)$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(O)OR^6$ и $C(O)N(R^6)(R^7)$;

где R^6 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-7 членный карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; или

R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или более дополнительных гетероатомов и, необязательно, замещенное одним или более

оксозаместителями.

В других пригодных соединениях, где R^4 представляет собой арильную группу, более пригодно, когда она не замещена или замещена одним или более заместителями, выбранными из:

галогена, CN, R^{19} , OR^{19} ;

OR^6 , $C(O)OR^6$;

C_{1-4} алкила или $O(C_{1-4}$ алкила), необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, R^{19} , OR^{19} , OR^6 и NR^6R^7 ;

где R^6 , R^7 и R^{19} являются такими, как определено выше.

Более подходяще, хотя R^6 представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил или, для фрагмента NR^6R^7 , R^6 и R^7 объединяются с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего один или более дополнительных гетероатомов и, необязательно замещенного одним или более заместителями галогена.

R^{19} , более пригодно, представляет собой 3-6-членную карбоциклическую группу или фенил, или которая необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, метила и метокси.

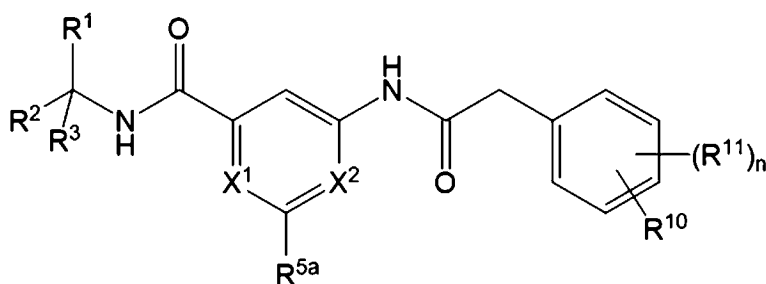
В особенно пригодных соединениях R^4 представляет собой фенил, замещенный группой OH во 2-м или 3-м положении и необязательно одним или более дополнительными заместителями, как определено для общей формулы (I), более подходяще, одним или более дополнительными заместителями, например одним дополнительным заместителем, выбранным из тех, которые определены непосредственно выше.

Когда R^4 представляет собой бициклическую арильную группу, она, более подходяще, не замещена или замещена одним или двумя заместителями, выбранными из OH и галогена.

Когда R^4 представляет собой гетероарильную группу, она, более подходяще, не замещена или замещена одним или более заместителями, выбранными из OH и галогена.

Когда R^4 представляет собой карбоциклическую группу, она, более подходяще, не замещена или замещена одним или более заместителями, выбранными из OH и галогена. Еще более подходяще она является незамещенной.

В особенно пригодных соединениях по настоящему изобретению, Y представляет собой $-CH_2-$, R^4 представляет собой фенил, и соединение представляет собой соединение общей формулы (Ia):



(Ia)

где

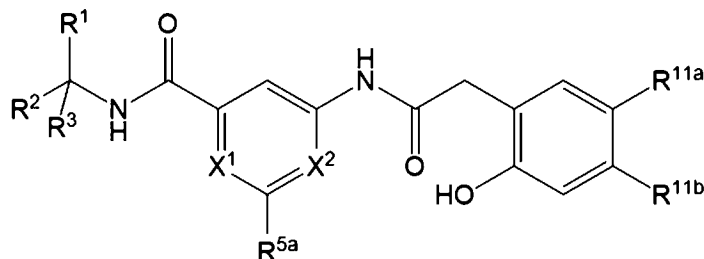
R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , X^1 и X^2 как определено для общей формулы (I);

R^{10} представляет собой H, OH, галоген, C_{1-6} алкил, $-O(C_{1-6}$ алкил);

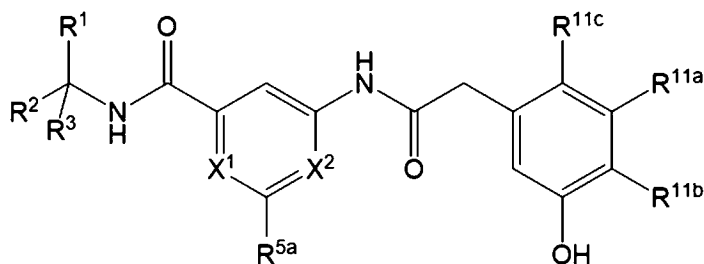
каждый R^{11} независимо представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O(C_{1-6}$ алкил) или $C(O)O-(C_{1-6}$ алкил); и

n равно 1 или 2.

Еще более подходяще, соединение представляет собой соединение общей формулы (Ib) или (Ic):



(Ib)



(Ic)

где

R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , X^1 и X^2 как определено для общей формулы (I);

R^{11a} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или $C(O)O(C_{1-4}$ алкил);

R^{11b} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил; и

R^{11c} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил.

В конкретно пригодных соединениях общей формулы (Ib) один или оба из R^{11a} и R^{11b} представляют собой H.

В некоторых таких соединениях общей формулы (Ib) R^{11a} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или $C(O)O(C_{1-4}$ алкил), и R^{11b} представляет собой H.

Более подходяще, R^{11a} представляет собой H, хлор, C_{1-4} алкил или $C(O)OCH_3$ и R^{11b} представляет собой H.

В некоторых соединениях общей формулы (Ib) R^{11a} представляет собой хлор и R^{11b} представляет собой H.

В других таких соединениях общей формулы (Ib), R^{11a} представляет собой H и R^{11b} представляет собой H, галоген или C_{1-6} галогеналкил.

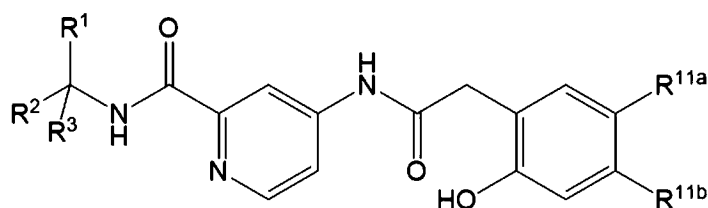
Более подходяще, R^{11a} представляет собой H и R^{11b} представляет собой H, хлор, бром или трифторметил.

Альтернативно, в других особенно пригодных соединениях общей формулы (Ib) оба R^{11a} и R^{11b} представляют собой галоген, особенно хлор или бром.

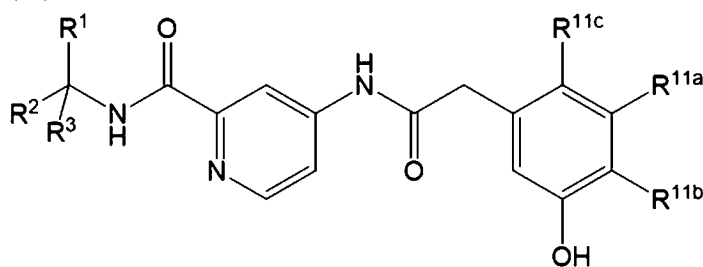
В некоторых особенно пригодных соединениях общей формулы (Ic) R^{11a} представляет собой H.

Более подходяще, в соединениях общей формулы (Ic) R^{11b} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил, например *m*-бутил.

В соединениях общих формул (Ia) и (Ib) подходящие группы R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , X^1 и X^2 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (I). Хотя еще более подходяще, X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CH и R^{5b} представляет собой H, так что соединения имеют общую формулу (Id) или (Ie):



(Id)



(Ie)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^{11a} , R^{11b} и R^{11c} являются такими, как определено выше для соединений общих формул (Ib) и (Ic).

Особенно подходящие группы R^{11a} и R^{11b} для общей формулы (Id) являются такими, как описано выше для общей формулы (Ib) и особенно подходящих группы R^{11a} и R^{11b} для общей формулы (Ie) являются такими, как описано выше для общей формулы (Ic).

Пригодные соединения общей формулы (I) включают в себя:

Конкретные примеры соединений общей формулы (I) включают в себя следующие:

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 1);

N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид
(Соединение 1.1);

N-(1-Адамантил)-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид
(Соединение 1.2);

N-(1-Адамантил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-метокси-1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.4);

- 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)бензамид (Соединение 1.5);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.6);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.7);
- трет-Бутил-N-[3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метил-бутил]карбамат (Соединение 1.8);
- 3-[[2-(2-Гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-метокси-1,1-диметилэтил)бензамид (Соединение 1.9);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.10);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.1);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(3-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.2);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.3);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2,6-дигидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.4);
- N-трет-Бутил-3-[3-(2-гидроксифенил)пропанамидо]бензамид (Соединение 2.5);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.6);
- N-трет-Бутил-3-[2-(2-гидроксифенил)пропанамидо]бензамид (Соединение 2.7);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-3-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.8);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.9);
- 3-[[2-(5-Бром-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилбензамид (Соединение 2.10);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.11);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.12);
- N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.13);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.14);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-фтор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.15);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дигидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.16);

N-трет-Бутил-3-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.17);

Метил-3-[2-[3-(трет-бутилкарбамоил)анилино]-2-оксо-этил]-4-гидроксибензоат (Соединение 2.18);

N-трет-Бутил-3-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.19);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3);

N-(1,1-Диметилпропил)-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.1a);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.2a);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.3a);

4-[[2-(4-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.4a);

4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.5a);

4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.6a);

N-трет-бутил-4-[2-(2,5-дибром-3-фтор-6-гидроксифенил)ацетамидо]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.7a);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.5b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.6b);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.7b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.8b);

N-трет-Бутил-4-[(6-гидроксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.9b);

N-трет-Бутил-4-[(7-гидроксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.10b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,5-дибром-3-хлор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 3.11b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 3.12b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фтор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 3.13b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 3.14b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 3.15b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 3.16b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 3.17b);

N-трет-Бутил-3-[[2-(3-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4);

N-трет-Бутил-3-[[2-(1H-индазол-3-ил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.1);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамид (Соединение
4.2);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.3);

N-трет-Бутил-3-[[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамид
(Соединение 4.4);

N-трет-Бутил-3-[[2-(1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.5);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-фенилацетил)амино]бензамид (Соединение 4.6);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-фтор-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение
4.7);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид
(Соединение 4.8);

N-трет-Бутил-3-[[2-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамид
(Соединение 4.9);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-тиенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5);

4-[[2-(2-Адамантил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.3);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фурил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5.4);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.5);

N-трет-Бутил-4-[[2-(1H-индол-3-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

(Соединение 5.6);

N-трет-Бутил-4-[[2-(о-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.7);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,4-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.8);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.9);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.10);

N-трет-Бутил-4-[[2-(п-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.11);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.12);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.13);

N-трет-Бутил-4-[[2-(м-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.14);

4-[[2-(1,3-Бензоксазол-6-ил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.15);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.16);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.17);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.18);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,5-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.19);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.20);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлор-4-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5,21);

N-трет-Бутил-4-(индан-1-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.22);

N-трет-Бутил-4-[(2-хиноксалин-6-илацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.23);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-нафтил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.24);

N-трет-Бутил-4-(2,3-дигидробензофуран-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.25);

N-трет-Бутил-4-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-

карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.26);

N-трет-Бутил-4-(тетралин-1-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.27);

N-трет-Бутил-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.29);

N-трет-бутил-4-[[1-(3-хлорфенил)циклопропанкарбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.31);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.32);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-изохроман-1-илацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.33);

4-[[2-(4,4-Дифторциклогексил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.34);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.35);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.36);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.37);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.38);

4-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.39);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 6);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2,2-тетраметилпропил)бензамид (Соединение 7);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбутил)бензамид (Соединение 7.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.2);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилбензамид (Соединение 7.3);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илбензамид (Соединение 7.4);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2-триметилпропил)бензамид (Соединение 7.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2-триметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-изопропилпиридин-2-

карбоксамид (Соединение 7.7);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)бензамид (Соединение 7.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.9);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)бензамид (Соединение 7.10);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.11);

4-[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1s,4s)-4-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.12);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-втор-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.13);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.14);

N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.15);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.16);

трет-Бутил-3-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (Соединение 8);

трет-Бутил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (Соединение 8.1);

трет-Бутил-4-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (Соединение 8.2);

трет-Бутил-(1r,5s,6s)-6-{4-[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]пиридин-2-амидо}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (Соединение 8.3);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-фторбензамид (Соединение 9);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-метил-бензамид (Соединение 9.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 9.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 10);

N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-гидрокси-бензамид (Соединение 11);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 12);

Метил-3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксоэтил]-4-гидроксibenзоат (Соединение 13);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-гидрокси-бензамид (Соединение 14);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 15);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-метоксибензамид (Соединение 16);

N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-фторбензамид (Соединение 17);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фторбензамид (Соединение 18);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидрокси-2-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 19);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 20);

N-трет-Бутил-4-[[2-(1R) или (1S)-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 21a);

N-трет-Бутил-4-[[2-(1R) или (1S)-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 21b);

N-трет-Бутил-4-[(2-фенилацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22);

4-(3,3-Диметилбутаноиламино)-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22.1);

4-[(2-Циклопентилацетил)амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22.2);

4-[[2-(3-Хлор-4-пиридил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22.3);

4-[[2-(4-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23);

4-[[2-(3-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.1);

4-[[2-(2-Хлор-5-фторфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.2);

N-трет-Бутил-4-(индан-2-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.3);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.4);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(дифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.5);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,4-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

(Соединение 23.6);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,5-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

(Соединение 23.7);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,3-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

(Соединение 23.8);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.9);

N-(1-Цианоциклобутил)-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.11);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.12);

4-[[2-(2-Бромфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.13);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-цианофенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.14);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.15);

N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.16);

4-[[2-(2-Хлор-5-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 24);

N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 25);

-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 25.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-фенил-фенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 26);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(пирролидин-1-илметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27);

N-трет-Бутил-4-[[2-[4-[(трет-бутиламин)метил]-5-хлор-2-гидроксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(морфолинометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-гидроксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27.3);

N-трет-бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фтор-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 28);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-3-фтор-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 28.1);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид

(Соединение 30);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.1);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.2);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циклопропил-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.3);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.3а);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.4);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-3-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.5);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.6);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.7);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.8);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.9);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2-фтор-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.10);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-этинилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.11);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопентил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.12);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2,2-дифтор-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.13);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-этинилциклопентил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31.2);

4-[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31.3а);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-этинилтетрагидропиран-4-

ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31.4);

N-[(6-Амино-2-пиридил)метил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32);

12-[[4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]додекановая кислота (Соединение 32.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.2);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.4);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2-гидроксифенил)метил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметил-2-морфолиноэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.7);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3,3-дифтор-4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.9);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 33);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 34);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3R)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3S)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35a);

-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3R)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3S)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35b);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиридин-2-карбоксамид в виде смеси стереоизомеров 6:4 (Соединение 35.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,2r)-2-(гидроксиметил)циклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.2);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,3r)-3-

гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.4);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-гидроксициклогексил)пиридин-2-карбоксамид в виде смеси стереоизомеров (Соединение 35.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-феноксипропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.7);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-метил-1-(2-пиридил)этил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.9);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-фенилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.10);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.11);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(5-метокси-2-пиридил)метил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.12);

Этил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метилбутаноат (Соединение 35.13);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.14);

N-Бензил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.15);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-фенилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.16);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.17);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.18);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.19);

3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)бензамид (Соединение 35.20);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 35.21);

N-Циклогексил-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 35.22);

3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензамид (Соединение 35.23);

- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-этинилциклогексил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.24);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.25);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.26);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-метокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.27);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1-гидроксициклобутил)метил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.28);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 36);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1,2-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 37);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопентил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 38);
- N-(4-трет-Бутилциклогексил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 39);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 40);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-5-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 40.1);
- N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 41);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(2-гидроксиэтил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 42);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1,1-диметил-3-(2,2,2-трифторэтиламин)пропил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 43);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 44);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(2,2-диметилпропаноиламин)-1,1-диметилпропил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 45);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46a);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46b);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 47);

Метил-2-[4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-ил]ацетат (Соединение 47.1);

Метил-4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-карбоксилат (Соединение 47.2);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианооксетан-3-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 47.3);

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 48);

N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 48.1);

N-[3-(трет-Бутиламин)-1,1-диметил-3-оксипропил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 49);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(метансульфонамидо)-1,1-диметилпропил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 50);

N-(3-Ацетамидо-1,1-диметилпропил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 51);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(гидроксиметил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 53);

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 54);

N-трет-Бутил-5-хлор-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 55);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 56);

N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и Пример 57b: N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 57a);

N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и Пример 57b: N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 57b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-циклопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 58);

4-[[2-(3-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 59);

N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 60);

N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 60.1);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 60.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидрокси-3-изопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 61);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-3-(1-метоксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 62);

4-[[2-(6-Хинолил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 63);

4-(Бензилкарбамоиламин)-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 64);

N-трет-Бутил-4-(циклогексилметилкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.1);

N-трет-Бутил-4-(2-фенилэтилкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.2);

N-трет-Бутил-4-[[1R)-1-фенилэтил]карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.3);

N-трет-Бутил-4-[[1S)-1-фенилэтил]карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.4);

N-трет-Бутил-4-[(2-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.5);

N-трет-бутил-4-(1H-индол-3-илкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.6);

N-трет-Бутил-4-[(3-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.7);

N-трет-бутил-4-[(4-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.8);

N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65);

N-трет-Бутил-4-[(2-метоксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.1);

N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.2);

N-трет-Бутил-4-[(3-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.3);

N-трет-Бутил-4-[(4-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.4);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 66);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-[1-(2,2,2-трифторэтиламин)этил]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 67);

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(цианометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

(Соединение 68);

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(метоксиметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 69);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(морфолинометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-
2-карбоксамид (Соединение 70);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-
ил)бензамид (Соединение 71);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)бензамид
(Соединение 71,1);

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-
(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 72);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)-2-метокси-1-
метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 73);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбут-2-инил)
пиридин-2-карбоксамид (Соединение 73.1);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-
инил)бензамид (Соединение 74);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-
(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензамид (Соединение 74.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(3-
гидроксипропил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 75);

4-[[2-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-
метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 76);

4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 77);

4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-
бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 77.1);

4-[[2-(4-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-
инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 78);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-гидрокси-4-
(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 78.1);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-гидрокси-5-
(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 78.2);

4-[(2-Хроман-4-илацетил)амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 79);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1-изопропил-3,5-диметилпиразол-4-
ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 79.1);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1H-индазол-4-ил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 79.2);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1H-индол-7-ил)ацетил]амино]пиридин-2-

- карбоксамид (Соединение 79.3);
3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)бензамид (Соединение 80);
N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81);
N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.1);
4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-изопропил-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.2);
N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.3);
N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.4);
4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.5);
N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамид (Соединение 82);
N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(тиофен-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83);
N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-циклогексилацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.1);
N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(циклогексанкарбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.2);
N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(3,3-дифторциклопентанкарбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.3);
N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(1-метилциклопентанкарбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.4);
N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(3-циклогексилпропаноиламин)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.5);
4-(2-{Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}ацетамидо)-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.6);
N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(1-метилциклогексил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.7);
N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-5-карбоксамид (Соединение 83.8);
N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-изобутилизоксазол-5-карбоксамид (Соединение 83.9);
N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(4,4-дифторциклогексил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.10);
4-[(1-Бензилциклопропанкарбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 83.11);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[3-(2-метокси-4-пиридил)пропаноиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.13);

4-[(5-трет-Бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.14);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-пиразол-1-илбензоил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.15);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.16);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-7-карбоксамид (Соединение 83.17);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1-этилиндол-2-карбоксамид (Соединение 83.18);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.19);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-фенилизоксазол-4-карбоксамид (Соединение 83.20);

4-[(1-Бензилпиразол-4-карбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.21);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.22);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.23);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[3-метил-1-фенилпиразол-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.24);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-2-феноксипиридин-3-карбоксамид (Соединение 83.25);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2,5-диметил-1-(2-тиенилметил)пиррол-3-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.26);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-5-(2-метоксифенил)изоксазол-3-карбоксамид (Соединение 83.27);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамид (Соединение 83.28);

4-[(4-Ацетамидобензоил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.29);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1,3-бензотиазол-7-карбоксамид (Соединение 83.30);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[3-(4-фторфенил)бутаноиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.31);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1-метил-2-оксохинолин-3-

карбоксамид (Соединение 83.32);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидроксициклогексил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 84);

N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамид (Соединение 85);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-циано-2-метокси-1-(метоксиметил)этил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 86);

4-[[2-(3-Амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 87);

4-[[2-(2-Амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 88);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 89);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 90);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-фтор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 91);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92,1);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92,2);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92.3);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2S)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.1);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.2);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.3);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.4);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-1-фенил-этил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 94); и соли или сольваты любого из указанных выше соединений.

Некоторые соединения общей формулы (I) являются новыми и, следовательно, в следующем аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), как определено выше, при условии, что:

когда X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CR^8 , особенно когда X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CH, Z представляет собой -C(O)- и Y представляет собой связь, R^4 не представляет собой 5-10-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, связанное с Y через атом азота; а также

когда X^1 и X^2 оба представляют собой CR^8 , и особенно, когда X^1 и X^2 оба представляют собой CH, R^4 представляет собой фенил, имеющий OH во 2-м или 3-м положении и необязательно один или более дополнительных заместителей таких, как определено выше; а также

когда X^1 представляет собой CR^8 и X^2 представляет собой N, особенно, когда X^1 представляет собой CH и X^2 представляет собой N:

когда Z представляет собой -C(O)-, Y не представляет собой связь; и

когда Z представляет собой -C(O)NH- и Y представляет собой связь, R^4 не представляет собой 12-членную гетероарильную кольцевую систему; а также

когда X^1 и X^2 оба представляют собой N и когда один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H или метил, R^3 не представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

Подходящие значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , Y и Z являются такими, как определено выше.

В некоторых особенно пригодных новых соединениях изобретения X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CR^8 , особенно CH.

Примеры новых соединений согласно данному изобретению представляют собой:

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 1);

N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид
(Соединение 1.1);

N-(1-Адамантил)-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид
(Соединение 1.2);

N-(1-Адамантил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-метокси-1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.4);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)бензамид
(Соединение 1.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.7);

трет-Бутил-N-[3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метил-бутил]карбамат (Соединение 1.8);

3-[[2-(2-Гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-метокси-1,1-диметилэтил)бензамид (Соединение 1.9);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.10);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.1);

N-трет-Бутил-3-[[2-(3-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.2);

N-трет-Бутил-3-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.3);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2,6-дигидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.4);

N-трет-Бутил-3-[3-(2-гидроксифенил)пропанамидо]бензамид (Соединение 2.5);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.6);

N-трет-Бутил-3-[2-(2-гидроксифенил)пропанамидо]бензамид (Соединение 2.7);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-3-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.8);

N-трет-Бутил-3-[[2-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.9);

3-[[2-(5-Бром-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилбензамид (Соединение 2.10);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.11);

N-трет-Бутил-3-[[2-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.12);

N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.13);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.14);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-фтор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.15);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дигидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.16);

N-трет-Бутил-3-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.17);

Метил-3-[2-[3-(трет-бутилкарбамоил)анилино]-2-оксо-этил]-4-гидроксibenзоат
(Соединение 2.18);

N-трет-Бутил-3-[[2-[2-гидрокси-4-(трифтор метил)фенил]ацетил]амино]бензамид
(Соединение 2.19);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3);

N-(1,1-Диметилпропил)-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.1a);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.2a);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.3a);

4-[[2-(4-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.4a);

4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-
цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксаид (Соединение 3.5a);

4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-
метилциклобутил)пиридин-2-карбоксаид (Соединение 3.6a);

N-трет-бутил-4-[2-(2,5-дибром-3-фтор-6-гидроксифенил)ацетамидо]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.7a);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.5b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.6b);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.7b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.8b);

N-трет-Бутил-4-[(6-гидроксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксаид
(Соединение 3.9b);

N-трет-Бутил-4-[(7-гидроксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксаид
(Соединение 3.10b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,5-дибром-3-хлор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.11b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксаид
(Соединение 3.12b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фтор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.13b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксаид (Соединение 3.14b);

- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.15b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.16b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.17b);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(3-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(1H-индазол-3-ил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.1);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.2);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.3);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-тиенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5);
- 4-[[2-(2-Адамантил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.1);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.2);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.3);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фурил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.4);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.5);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(1H-индол-3-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.6);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(о-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.7);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(3,4-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.8);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.9);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.10);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(п-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.11);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.12);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.13);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(м-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение

5.14);

4-[[2-(1,3-Бензоксазол-6-ил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.15);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.16);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.17);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.18);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,5-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.19);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.20);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлор-4-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 5,21);

N-трет-Бутил-4-(индан-1-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5.22);

N-трет-Бутил-4-[(2-хиноксалин-6-илацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.23);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-нафтил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5.24);

N-трет-Бутил-4-(2,3-дигидробензофуран-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.25);

N-трет-Бутил-4-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-
карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.26);

N-трет-Бутил-4-(тетралин-1-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5.27);

N-трет-Бутил-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5.29);

N-трет-бутил-4-[[1-(3-хлорфенил)циклопропанкарбонил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 5.31);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 5.32);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[(2-изохроман-1-илацетил)амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 5.33);

4-[[2-(4,4-Дифторциклогексил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-
инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.34);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[4-
(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.35);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-

ил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.36);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.37);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.38);

4-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.39);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 6);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2,2-тетраметилпропил)бензамид (Соединение 7);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбутил)бензамид (Соединение 7.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.2);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилбензамид (Соединение 7.3);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илбензамид (Соединение 7.4);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2-триметилпропил)бензамид (Соединение 7.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2-триметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-изопропилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.7);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)бензамид (Соединение 7.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.9);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)бензамид (Соединение 7.10);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.11);

4-[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1s,4s)-4-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.12);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-втор-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.13);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.14);

N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.15);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.16);

трет-Бутил-3-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (Соединение 8);

трет-Бутил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (Соединение 8.1);

трет-Бутил-4-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (Соединение 8.2);

трет-Бутил-(1r,5s,6s)-6-{4-[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетидами]пиридин-2-амидо}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (Соединение 8.3);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-фторбензамид (Соединение 9);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-метил-бензамид (Соединение 9.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 9.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 10);

N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-гидрокси-бензамид (Соединение 11);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 12);

Метил-3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксоэтил]-4-гидроксibenзоат (Соединение 13);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-гидрокси-бензамид (Соединение 14);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 15);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-метоксибензамид (Соединение 16);

N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-фторбензамид (Соединение 17);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фторбензамид (Соединение 18);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидрокси-2-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 19);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 20);

N-трет-Бутил-4-[[2-((1R) или (1S)-индан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 21a);

N-трет-Бутил-4-[[2-((1R) или (1S)-индан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 21b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фенилацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22);
4-(3,3-Диметилбутаноиламино)-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22.1);

4-[[2-(2-Циклопентилацетил)амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22.2);

4-[[2-(3-Хлор-4-пиридил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22.3);

4-[[2-(4-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23);

4-[[2-(3-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.1);

4-[[2-(2-Хлор-5-фторфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.2);

N-трет-Бутил-4-(индан-2-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.3);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.4);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(дифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.5);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,4-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.6);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,5-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.7);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,3-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.8);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.9);

N-(1-Цианоциклобутил)-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.11);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.12);

4-[[2-(2-Бромфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.13);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-цианофенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.14);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 23.15);

N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.16);

4-[[2-(2-Хлор-5-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 24);

N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 25);

-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 25.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-фенил-фенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 26);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(пирролидин-1-илметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27);

N-трет-Бутил-4-[[2-[4-[(трет-бутиламин)метил]-5-хлор-2-гидроксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(морфолинометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-гидроксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27.3);

N-трет-бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фтор-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 28);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-3-фтор-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 28.1);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.1);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.2);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циклопропил-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.3);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.3а);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.4);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-3-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.5);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.6);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-

- карбоксамид (Соединение 30.7);
 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.8);
 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.9);
 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2-фтор-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.10);
 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-этинилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.11);
 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопентил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.12);
 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2,2-дифтор-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.13);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотetraгидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-этинилциклопентил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31.2);
 4-[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31.3);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31.3а);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-этинилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31.4);
 N-[(6-Амино-2-пиридил)метил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32);
 12-[[4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]додекановая кислота (Соединение 32.1);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.2);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.3);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.4);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2-гидроксифенил)метил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.5);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметил-2-морфолиноэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.6);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидрокси-1,1-

диметилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.7);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3,3-дифтор-4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.9);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 33);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 34);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3R)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3S)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35a);

-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3R)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3S)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35b);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиридин-2-карбоксамид в виде смеси стереоизомеров 6:4 (Соединение 35.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,2r)-2-(гидроксиметил)циклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.2);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,3r)-3-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.4);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-гидроксициклогексил)пиридин-2-карбоксамид в виде смеси стереоизомеров (Соединение 35.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-феноксипропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.7);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-метил-1-(2-пиперидил)этил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.9);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-фенилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.10);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(2-пиперидил)этил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.11);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(5-метокси-2-пиридил)метил]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.12);

Этил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метилбутаноат (Соединение 35.13);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.14);

N-Бензил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.15);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-фенилпиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.16);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.17);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.18);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.19);

3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)бензамид (Соединение 35.20);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 35.21);

N-Циклогексил-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 35.22);

3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензамид (Соединение 35.23);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-этинилциклогексил)пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.24);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.25);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.26);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-метокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.27);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1-гидроксициклобутил)метил]пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 35.28);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 36);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1,2-диметилпропил)пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 37);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопентил)пиридин-2-карбоксами́д (Соединение 38);

- N-(4-трет-Бутилциклогексил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 39);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 40);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-5-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 40.1);
- N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 41);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(2-гидроксиэтил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 42);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1,1-диметил-3-(2,2,2-трифторэтиламин)пропил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 43);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 44);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(2,2-диметилпропаноиламин)-1,1-диметилпропил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 45);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46а);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46б);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 47);
- Метил-2-[4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-ил]ацетат (Соединение 47.1);
- Метил-4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-карбоксилат (Соединение 47.2);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианооксетан-3-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 47.3);
- 4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 48);
- N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 48.1);
- N-[3-(трет-Бутиламин)-1,1-диметил-3-оксопропил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 49);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(метансульфонамидо)-1,1-диметилпропил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 50);

N-(3-Ацетамидо-1,1-диметилпропил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 51);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(гидроксиметил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 53);

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 54);

N-трет-Бутил-5-хлор-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 55);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 56);

N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и Пример 57b: N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 57a);

N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и Пример 57b: N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 57b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-циклопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 58);

4-[[2-(3-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 59);

N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 60);

N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 60.1);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 60.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидрокси-3-изопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 61);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-3-(1-метоксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 62);

4-[[2-(6-Хинолил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 63);

4-(Бензилкарбамоиламин)-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 64);

N-трет-Бутил-4-(цикогексилметилкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.1);

N-трет-Бутил-4-(2-фенилэтилкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.2);

N-трет-Бутил-4-[[[(1R)-1-фенилэтил]карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.3);

N-трет-Бутил-4-[[[(1S)-1-фенилэтил]карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид

(Соединение 64.4);

N-трет-Бутил-4-[(2-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 64.5);

N-трет-бутил-4-(1H-индол-3-илкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 64.6);

N-трет-Бутил-4-[(3-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 64.7);

N-трет-бутил-4-[(4-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 64.8);

N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 65);

N-трет-Бутил-4-[(2-метоксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 65.1);

N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 65.2);

N-трет-Бутил-4-[(3-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 65.3);

N-трет-Бутил-4-[(4-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 65.4);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-
2-карбоксамид (Соединение 66);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-[1-(2,2,2-
трифторэтиламин)этил]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 67);

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(цианометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 68);

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(метоксиметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 69);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(морфолинометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-
2-карбоксамид (Соединение 70);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-
ил)бензамид (Соединение 71);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)бензамид
(Соединение 71,1);

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-
(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 72);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)-2-метокси-1-
метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 73);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбут-2-инил)
пиридин-2-карбоксамид (Соединение 73.1);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-

инил)бензамид (Соединение 74);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензамид (Соединение 74.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(3-гидроксипропил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 75);

4-[[2-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 76);

4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 77);

4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 77.1);

4-[[2-(4-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 78);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 78.1);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 78.2);

4-[[2-(Хроман-4-илацетил)амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 79);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1-изопропил-3,5-диметилпиразол-4-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 79.1);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1H-индазол-4-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 79.2);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1H-индол-7-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 79.3);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)бензамид (Соединение 80);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81);

N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.1);

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-изопропил-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.2);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.3);

N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.4);

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.5);

N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-

карбоксамид (Соединение 82);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(тиофен-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-циклогексилацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.1);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(циклогексанкарбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.2);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(3,3-дифторциклопентанкарбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.3);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(1-метилциклопентанкарбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.4);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(3-циклогексилпропаноиламин)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.5);

4-(2-{Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}ацетамидо)-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.6);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(1-метилциклогексил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.7);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-5-карбоксамид (Соединение 83.8);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-изобутилизоксазол-5-карбоксамид (Соединение 83.9);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(4,4-дифторциклогексил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.10);

4-[(1-Бензилциклопропанкарбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.11);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[3-(2-метокси-4-пиридил)пропаноиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.13);

4-[(5-трет-Бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.14);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-пиразол-1-илбензоил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.15);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.16);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-7-карбоксамид (Соединение 83.17);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1-этилиндол-2-карбоксамид (Соединение 83.18);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.19);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-фенилизоксазол-4-

карбоксамид (Соединение 83.20);

4-[(1-Бензилпиразол-4-карбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.21);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-метил-5-фенилпиразол-3-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.22);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.23);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(3-метил-1-фенилпиразол-4-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.24);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-2-феноксипиридин-3-карбоксамид (Соединение 83.25);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2,5-диметил-1-(2-тиенилметил)пиррол-3-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.26);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-5-(2-метоксифенил)изоксазол-3-карбоксамид (Соединение 83.27);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамид (Соединение 83.28);

4-[(4-Ацетамидобензоил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.29);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1,3-бензотиазол-7-карбоксамид (Соединение 83.30);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[3-(4-фторфенил)бутаноиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.31);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамид (Соединение 83.32);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидроксициклогексил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 84);

N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамид (Соединение 85);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-циано-2-метокси-1-(метоксиметил)этил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 86);

4-[[2-(3-Амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 87);

4-[[2-(2-Амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 88);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 89);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 90);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-фтор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-

2-карбоксамид (Соединение 91);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92,1);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92,2);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92.3);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2S)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.1);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.2);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.3);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.4);

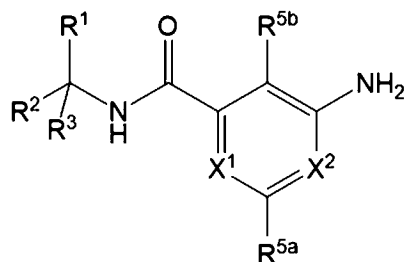
4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-1-фенилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 94); и

соли и сольваты любого из вышеперечисленного.

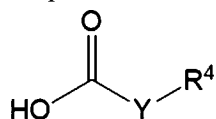
Соединение общей формулы (I) может быть получено, как описано ниже, и способы его получения составляют дополнительный аспект данного изобретения.

Соединение общей формулы (I), в котором Z представляет собой -C(O)-, может быть получено из соединения общей формулы (II):



(II)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} и R^{5b} , X^1 и X^2 как определено для общей формулы (I); по реакции с соединением общей формулы (III):



(III)

где R^4 и Y как определено для общей формулы (I).

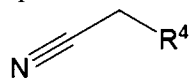
Реакцию подходящим образом проводят в присутствии реагента конденсации, и этот способ особенно подходит для соединений общей формулы (I), в которой X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой N или CR^8 , где R^8 представляет собой галоген, и Y представляет собой связь или алкилен.

Одним из примеров подходящего реагента конденсации является карбодиимид, такой как 1-этил-3-(3-диметиламинпропил)карбодиимид (EDCI) и триазол, такой как 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt) или гидроксibenзотриазол (HOBT). Подходяще, реакцию проводят в основных условиях, например, в присутствии амина, такого как диизопропилэтиламин (DIPEA), и в органическом растворителе, таком как ДМФА.

Альтернативно, конденсирующим реагентом может быть пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР). Когда в качестве конденсирующего реагента используют ТЗР, реакция может проводиться в основных условиях, например, в присутствии амина, такого как диизопропилэтиламин (DIPEA) или триэтиламин (TEA), и в органическом растворителе, таком как диоксан.

Другие известные пептидные конденсирующие агенты, такие как O-(Бензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (HBTU), O-(Бензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуроний тетрафторборат (TBTU), O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU), O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуроний тетрафторборат (TATU), (Бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламин)фосфоний гексафторфосфат (BOP), (Бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат (PyBOP) и т. д. также могут быть использованы.

Соединения общей формулы (III) являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. Например, соединения общей формулы (III), в которых Y представляет собой $-CH_2-$, могут быть синтезированы из нитрилов общей формулы (XXIII):



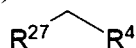
(XXIII)

где R^4 является таким, как определено для общей формулы (I);

реакцией с водным основанием, например гидроксидом металла, таким как гидроксид лития, с последующим подкислением, например, соляной кислотой.

Реакцию подходящим образом проводят в водном растворе и нагревают до температуры кипения с обратным холодильником.

Нитрил общей формулы (XXIII) может быть получен из соединения общей формулы (XXIV):



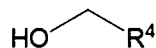
(XXIV)

где R^4 является таким, как определено для общей формулы (I) и R^{27} представляет собой галоген, например фтор, хлор или бром, особенно хлор;

по реакции с цианидом, таким как цианид натрия.

Реакцию могут проводить при температуре от около 15 до 25 °С, обычно при комнатной температуре, в органическом растворителе, таком как *N, N*-диметилформамид.

Соединение общей формулы (XXIV) может быть получено галогенированием соединения общей формулы (XXV):



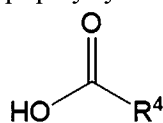
(XXV)

где R^4 является таким, как определено для общей формулы (I).

по реакции с галогенирующим агентом.

Подходящие галогенирующие агенты для использования в реакции будут зависеть от того, какая галогеновая группа R^{27} требуется. Например, когда R^{27} представляет собой хлор, галогенирующий агент может представлять собой тионилхлорид. Реакцию могут проводить при температуре от около 15 до 25 °С, обычно при комнатной температуре, в органическом растворителе, таком как дихлорметан.

Соединение общей формулы (XXV) может быть получено восстановлением соединения общей формулы (III), в котором Y представляет собой связь, т. е. такое, которое имеет формулу:

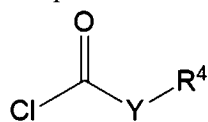


(XXVI)

где R^4 является таким, как определено для общей формулы (I).

Восстановление может быть осуществлено с использованием любого подходящего восстановителя, например боран-ТГФ, и его целесообразно проводить при повышенной температуре, например 30-60 °С, обычно около 50 °С.

В альтернативном способе получения соединения общей формулы (I), соединение общей формулы (II), как определено выше, может быть введено в реакцию с хлорангидридом кислоты общей формулы (IV):



(IV)

где R^4 и Y как определено для общей формулы (I).

Реакцию подходящим образом проводят в основных условиях, например, в присутствии амина, такого как DIPEA.

Этот метод особенно подходит для соединений, в которых Y представляет собой связь или алкилен.

Хлорангидрид кислоты общей формулы (IV) может быть коммерчески доступным

или может быть получен из карбоновой кислоты общей формулы (III) по реакции с хлорирующим агентом, например тионилхлоридом.

Соединения общей формулы (III) известны и являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

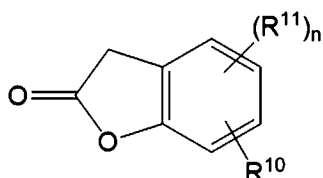
Альтернативно, для соединений общей формулы (I), в которых Z представляет собой $-C(O)NH-$, соединение общей формулы (II) может быть введено в реакцию с соединением общей формулы (XIV):



где R^4 и Y как определено для общей формулы (I).

Подходяще, реакцию проводят в безводном органическом растворителе, таком как *N, N*-диметилформамид при повышенной температуре, например около 70-85 °С.

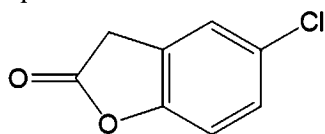
Альтернативный способ получения соединения общей формулы (Ia) или (Ib) состоит во введении в реакцию соединения общей формулы (II) с соединением общей формулы (XIII):



(XIII)

где R^{10} , R^{11} и n как определено для соединения общей формулы (Ia).

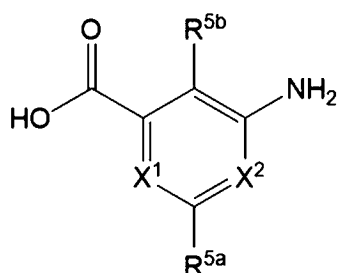
Например, для получения соединения общей формулы (Ib), в которой R^{11a} представляет собой Cl и R^{11b} представляет собой H, соединение общей формулы (XIII) может представлять собой 5-хлор-2(3*H*)-бензофуранон, который имеет структуру:



Реакция может быть проведена в органическом растворителе, таком как толуол, обычно при повышенной температуре, например, около от 90 до 120 °С, например, около от 100 до 110 °С, и в условиях повышенного давления, например, в герметично закрытой пробирке.

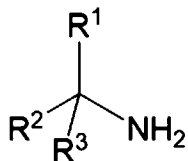
Соединения общих формул (XIII) и (XIV) известны и являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

Соединение общей формулы (II) может быть получено по реакции соединения общей формулы (VIII):



(VIII)

где R^{5a} , R^{5b} , X^1 и X^2 как определено для общей формулы (I);
с соединением общей формулы (VII):

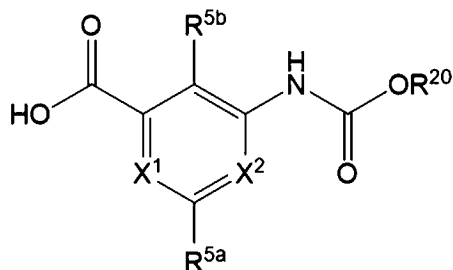


(VII)

где R^1 , R^2 и R^3 как определено для общей формулы (I).

Соответственно, реакцию проводят в присутствии конденсирующего агента, как описано выше для реакции между соединениями общей формулы (II) и (III). TBTU является особенно подходящим конденсирующим агентом для этой реакции, хотя также можно использовать EDCI и HOAt или HOBt.

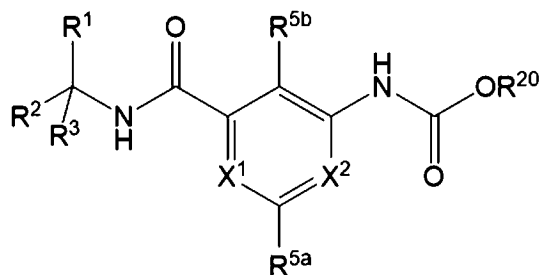
В некоторых случаях соединение общей формулы (VIII) может быть защищено в виде сложного эфира карбамата общей формулы (VI):



(VI)

где R^{5a} , R^{5b} , X^1 и X^2 как определено для общей формулы (I); и R^{20} представляет собой C_{1-8} алкил или бензил.

В этом случае реакция с соединением общей формулы (VII) приводит к сложному эфиру карбамата общей формулы (V):



(V)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , X^1 и X^2 как определено для общей формулы (I); и R^{20} является

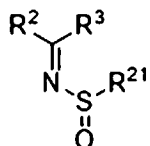
таким, как определено для общей формулы (VI).

Защитная группа карбамата может быть удалена гидролизом, подходящим кислотным гидролизом, например, с использованием соляной кислоты, и может быть проведена в органическом растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения общих формул (VI), (VII) и (VIII) известны и являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

Например, соединение общей формулы (VIII), в котором X^2 представляет собой C-Cl, может быть получено из соединения общей формулы (VIII), в котором X^2 представляет собой CH, по реакции с хлорирующим агентом, таким как N-хлорсукцинимид. Подходяще, реакция протекает в органическом растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, при повышенной температуре, например около от 50 до 70°C.

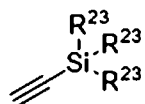
Также, соединение общей формулы (VII), в котором R^1 представляет собой этинил и R^2 и R^2 вместе образуют карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, может быть получено путем введения в реакцию соединения общей формулы (XVII):



(XVII)

где R^2 и R^3 образуют карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и R^{21} представляет собой C_{3-8} алкил, например *m*-бутил;

с соединением общей формулы (XVIII):

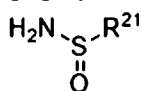


(XVIII)

где каждый R^{23} независимо представляет собой C_{1-3} алкил, подходяще, в присутствии алюминиевого катализатора и основания; с последующим снятием защиты с использованием кислоты

Подходящие основания включают сильные основания, такие как *n*-бутиллитий, и подходящей кислотой для стадии снятия защиты является соляная кислота, подходяще, в органическом растворителе, таком как диоксан.

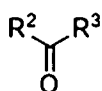
Соединение общей формулы (XVII) может быть получено по реакции соединения общей формулы (XIX):



(XIX)

где R^{21} является таким, как определено для общей формулы (XVII);

с соединением общей формулы (XX):



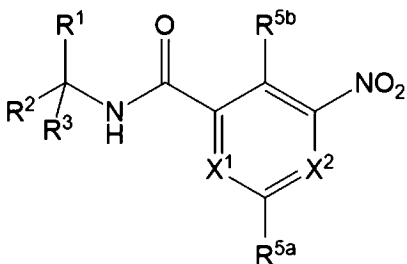
(XX)

где R^2 и R^3 образуют карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

Подходяще, реакцию катализируют с помощью титанового (IV) катализатора, например этоксида титана (IV).

Соединения общих формул (XIX) и (XX) известны и легко доступны.

Альтернативный способ получения соединения общей формулы (II) состоит в восстановлении соединения общей формулы (IX):



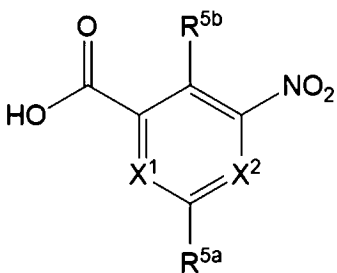
(IX)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , X^1 и X^2 как определено для общей формулы (I);

например, гидрированием над палладиевым катализатором.

Гидрирование обычно проводят в спиртовом растворителе, таком как этанол, при температуре около от 15 до 25 °С, например, при комнатной температуре.

Соединения общей формулы (IX) могут быть получены по реакции соединения общей формулы (VIIIa):



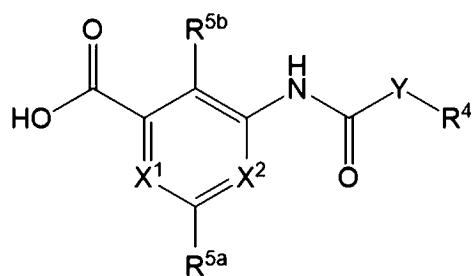
(VIIIa)

где R^{5a} , R^{5b} , X^1 и X^2 как определено для общей формулы (I);

с амином общей формулы (VII)

Реакцию могут проводить в присутствии конденсирующего агента, например одного из конденсирующих агентов, описанных выше для реакции между соединениями общей формулы (II) и (III).

Альтернативный способ получения соединения общей формулы (I) состоит во введении в реакцию соединения общей формулы (X):



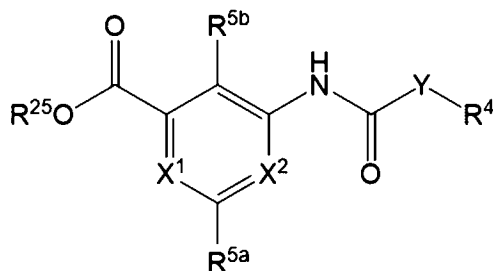
(X)

где X^1 , X^2 , Y , R^4 , R^{5a} и R^{5b} как определено для общей формулы (I);
с соединением общей формулы (VII), как определено выше.

Этот метод особенно подходит для соединений, в которых X^1 представляет собой N или CR^8 , где R^8 представляет собой H или галоген и/или X^2 представляет собой N или CR^8 , где R^8 представляет собой H, OH или $O(C_{1-4}$ алкил) и/или R^{5a} представляет собой H или F.

Подходяще, реакцию проводят в основных условиях, например, в присутствии амина, такого как DIPEA или TEA, и в присутствии конденсирующего агента, как описано выше для реакции между соединениями общей формулы (II) и (III). EDCI и HOAt или HOBt представляет собой подходящий конденсирующий агент для этой реакции, такие как HATU, TBTU и HBTU.

Соединение общей формулы (X) может быть получено путем снятия защиты с соединения общей формулы (XI):



(XI)

где X^1 , X^2 , Y , R^4 , R^{5a} и R^{5b} как определено для общей формулы (I); и R^{25} представляет собой C_{1-8} алкил или бензил.

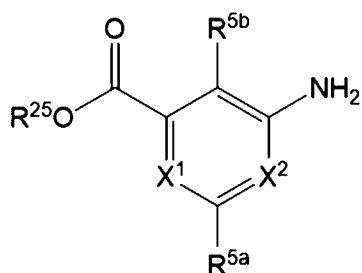
Одним примером подходящего средства для снятия защиты является трибромид бора, хотя другие способы снятия защиты с карбоновой кислоты известны в данной области и/или обсуждаются ниже.

Этот метод с использованием трибромида бора для снятия защиты особенно подходит, когда целевым соединением является соединение общей формулы (I), в которой R^4 замещен OH, например соединение общей формулы (Ib), (Ic), (d) или (Ie), или соединение общей формулы (Ia), в которой R^{10} и/или одна или более групп R^{11} представляет собой/представляют собой OH. В таких соединениях группа OH во фрагменте R^4 в соединении общей формулы (XI) может быть защищена в виде OR^{26} , где R^{26} представляет собой C_{1-8} алкил или бензил. Эта защитная группа также может быть удалена с использованием трибромида бора. Точно так же снятие защиты с трибромида бора также подходит для получения соединений общей формулы (X), в которой X^1 и/или X^2

представляет собой CR^8 , где R^8 представляет собой OH .

С другой стороны, если в требуемом соединении общей формулы (I) находится соединение, содержащее алкоксигруппу, например соединение, в котором R^4 замещен группой, такой как $O(C_{1-6}$ алкил) или, в котором X^1 и/или X^2 представляет собой $C(OC_{1-4}$ алкил), предпочтительно, чтобы снятие защиты осуществлялось гидролизом, в частности щелочным гидролизом, например, с использованием гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид лития. Это обеспечивает, чтобы группа $C(O)OR^{25}$ гидролизовала до $C(O)OH$ без воздействия на алкоксизаместители в других частях молекулы.

Соединение общей формулы (XI) может быть получено из соединения общей формулы (XII):



(XII)

где X^1 и X^2 , R^{5a} и R^{5b} как определено для общей формулы (I); и R^{25} является таким, как определено для общей формулы (XI);

по реакции с соединением общей формулы (III), как определено выше, или по реакции с соединением общей формулы (IV), как определено выше, или по реакции с соединением общей формулы (XIII), например 5-хлор-2(3*H*)-бензофураноном, который дает соединение общей формулы (Ib), в котором R^{11a} представляет собой хлор и R^{11b} представляет собой H .

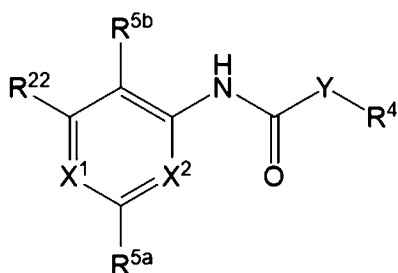
Реакцию с соединением общей формулы (III) подходящим образом проводят в основных условиях, например, в присутствии амина, такого как DIPEA или TEA, и конденсирующий агент используют, как описано выше для реакции между соединениями общих формул (II) и (III). EDCI с HOAt или HOBt является особенно подходящим конденсирующим агентом.

Реакцию с соединением общей формулы (IV) обычно проводят в органическом растворителе, таком как дихлорметан. Соединение общей формулы (IV) может быть генерировано *in situ* путем введения в реакцию соединения общей формулы (III) с тионилхлоридом.

Реакция с соединением общей формулы (XIII) может быть проведена в органическом растворителе, таком как толуол, обычно при повышенной температуре, например, около от 90 до 120 °C, например, около от 100 до 110 °C, и в условиях повышенного давления, например, в герметично закрытой пробирке.

Соединения общей формулы (XII) известны и являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

В другом альтернативном способе соединение общей формулы (I) может быть получено по реакции соединения общей формулы (XV):

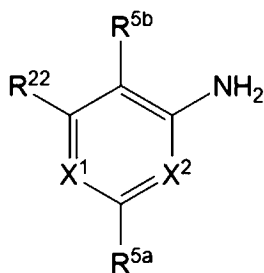


(XV)

где X^1 , X^2 , Y , R^4 , R^{5a} и R^{5b} как определено для общей формулы (I) и R^{22} представляет собой галоген, предпочтительно, хлор или бром;

с амином общей формулы (VII), как определено выше, и оксидом углерода в присутствии фосфорного лиганда, такого как XantPhos, и палладиевого катализатора.

Соединение общей формулы (XV) может быть получено путем введения в реакцию соединения общей формулы (XVI):



(XVI)

где X^1 , X^2 , R^{5a} и R^{5b} как определено для общей формулы (I) и R^{22} является таким, как определено для общей формулы (XV);

с соединением общей формулы (IV), как определено выше, или с соединением общей формулы (III), указанным выше, в присутствии конденсирующего агента, такого как NATU.

Реакция может быть проведена в инертной атмосфере в органическом растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, при температуре около от 15 до 25 °C, подходяще, при комнатной температуре.

Когда используется соединение общей формулы (IV), оно может быть получено *in situ* по реакции соединения общей формулы (III) с тионилхлоридом.

Альтернативно, соединение общей формулы (XVI) может вступать в реакцию с лактоном общей формулы (XIII).

Соединения общей формулы (XVI) хорошо известны и являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

Соединения общей формулы (I) могут быть получены в виде защищенных производных. Например, соединение общей формулы (I), в котором R^4 имеет заместитель OH, может быть получено из эквивалента соединения общей формулы (I), в котором OH

защищен, например, в виде C_{1-6} алкокси, бензилокси или замещенной бензилоксигруппы, причем бензилоксигруппа может быть замещена C_{1-6} алкокси или галогеном. Защитная группа может присутствовать в предшественниках общей формулы (III), (IV), (X), (XI), (XIII), (XIV) и (XV) и может быть удалена с использованием водной кислоты, например водной соляной кислотой или гидрированием, например, в атмосфере водорода в присутствии металлического катализатора, такого как палладий на угле.

Соединения общей формулы (I) также могут быть превращены в соединения общей формулы (I).

Соединение общей формулы (I) или (Ia), в котором R^4 представляет собой арильную или гетероарильную кольцевую систему, замещенную одним или более $-O(C_{1-6}$ алкил) заместителями, может быть превращено в соединение общей формулы (I) или (Ia), в котором заместители $-O(C_{1-6}$ алкил) заменены заместителями OH по реакции с трибромидом бора. Этот метод подходит для получения соединений общих формул (Ib), (Ic), (Id) и (Ie).

Соединение общей формулы (I) или (Ia), в котором R^4 представляет собой арильную или гетероарильную кольцевую систему, замещенную OH, также может быть получено путем реакции эквивалента соединения общей формулы (I), в которой R^4 представляет собой арильную или гетероарильную кольцевую систему, замещенную NH_2 , по реакции диазотирования с азотистой кислотой, образующейся *in situ* из нитрита натрия и сильной кислоты, такой как серная кислота. Полученная соль диазония реагирует с водой с образованием заместителя OH на группе R^4 в реакции, которая подходящим образом катализируется медью (I), например, в форме оксида меди (I).

Соединение общей формулы (I) или (Ia), в котором R^4 представляет собой арильную или гетероарильную кольцевую систему, замещенную NH_2 , может быть получено восстановлением эквивалента соединения общей формулы (I), в которой R^4 представляет собой арильную или гетероарильную кольцевую систему, замещенную нитро. Обычно восстановление достигается гидрированием, подходяще катализируется палладием.

Соединение общей формулы (I) или (Ia), в которых R^4 арильная или гетероарильная кольцевая система, замещенная нитро, может быть получена нитрованием эквивалента соединения общей формулы (I), например, с использованием концентрированной азотной кислоты, смешанной с серной кислотой. Альтернативно, нитрование может быть проведено на более ранней стадии способа. Например, нитрование может быть проведено в соединении общей формулы (III) или общей формулы (IV), и эти нитрованные производные могут быть затем превращены в соединения общей формулы (I).

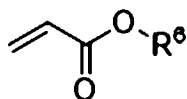
Соединение общей формулы (I), в котором R^4 представляет собой арильную или гетероарильную группу с галогенидным заместителем может быть превращена в соединение общей формулы (I), в котором галогенидный заместитель заменен CN , $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)(R^7)$, $N(R^7)C(O)R^6$, R^{19} или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN , нитро, циклоалкила, OR^6 , SR^6 , NR^6R^7 , $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)(R^7)$ и $N(R^7)C(O)R^6$, где R^6 и R^7

являются такими, как определено выше для общей формулы (I), используя катализируемую палладием реакцию углерод-углеродного кросс-сочетания, например реакцию Хека, Сузуки-Мияура, Стилле, Хияма или Соногаширы. Это может сопровождаться, если требуется, дополнительным процессом, например, гидрированием для восстановления алкенильных-алкильных групп.

Например, соединение общей формулы (I), в котором R^4 имеет галогеновый заместитель, может быть превращен в аналог, в котором R^4 имеет циано-заместитель по реакции с солью цианида металла, например, цианидом цинка. Реакция подходящим образом катализируется комплексом палладия/фосфина, таким как тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0).

Соединение общей формулы (I), в котором R^4 имеет заместитель $C(O)R^6$, может быть получено из эквивалента галогензамещенного соединения с помощью реакции, катализируемой палладием/фосфином, с 1-винилоксиалканом или винилоксисиланом. Соответственно, реакцию с винилоксиалканом проводят в присутствии основания, такого как триэтиламин, и проводят при повышенной температуре, например, около от 90 до 120 °С, в условиях повышенного давления, например, в герметично закрытой пробирке. Реакция с винилоксисиланом могут проводить в присутствии фторида цинка и в безводном растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, при повышенной температуре, например около 60-80°С, в условиях повышенного давления, например в герметично закрытой пробирке. Если требуется, карбонильная группа может быть восстановлена до ОН-группы, например, с использованием гидридного восстановителя, такого как борогидрид натрия.

Подходяще, соединения общей формулы (I), в которых R^4 имеет галогеновый заместитель, могут быть превращены в соединения, в которых R^4 замещен $CH_2CH_2-C(O)OR^6$, по реакции, катализируемой палладием/фосфином с соединением общей формулы (XXII):



(XXII)

где R^6 является таким, как определено для общей формулы (I), но более предпочтительно не водород;

с последующим каталитическим гидрированием.

Реакцию с соединением общей формулы (XXII) могут проводить в атмосфере азота в присутствии основания, такого как триэтиламин, и при повышенной температуре, например, около от 60 до 80 °С.

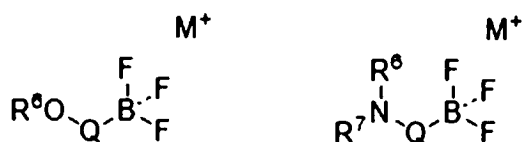
Гидрирование может быть катализовано палладием или палладием/угле

Полученные соединения, в которых R^6 отличный от водорода, могут быть превращены в соединения, в которых R^6 представляет собой водород, гидролизом, обычно щелочным гидролизом, например, с использованием водного гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид лития.

Продукт общей формулы (I), в которой R^4 замещен $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(O)OH}$, может быть восстановлен с получением соединений общей формулы (I), в которой R^4 замещен $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$. Подходяще, кислоту можно сначала превратить в смешанный ангидрид с подходящим алкилхлорформиатным реагентом, таким как метилхлорформиат с последующим восстановлением *in situ* в желаемый спирт подходящим восстанавливающим агентом, таким как борогидрид натрия. Реакция может проводиться в присутствии основания, такого как триэтиламин.

Соединения общей формулы (I), в которой R^4 имеет заместитель C(O)OR^6 , где R^6 не представляет собой H, могут быть получены из соединений общей формулы (I), в которой R^4 замещен галогеном в реакции, катализируемой палладием/фосфином, с оксидом углерода и соответствующим спиртом. Катализатор может быть получен из предварительного катализатора, предпочтительно, из предкатализатора Бухвальда третьего поколения, такого как XantPhos. Оксид углерода может быть получен путем введения в реакцию муравьиной кислоты с агентом, таким как метансульфонилхлорид, и основанием, таким как триэтиламин. Группа C(O)OR^6 может быть превращена в C(O)OH путем гидролиза, например щелочного гидролиза с использованием гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид лития.

Соединения общей формулы (I), в которых R^4 имеет галогеновый заместитель, могут быть превращены в соединения общей формулы (I), в которых R^4 замещен C_{1-6} алкилом, замещенным OR^6 или NR^6R^7 , где R^6 и R^7 являются такими, как определено для общей формулы (I), с помощью реакции, катализируемой палладием, с соединением формулы (XXa) или (XXb):



(XXa) (XXb)

где R^6 и R^7 являются такими, как определено для общей формулы (I), M^+ представляет собой ион металла, подходяще, ион калия, и Q представляет собой C_{1-6} алкилен, подходяще $-\text{CH}_2-$.

Подходяще, реакцию проводят в мягких основных условиях, например, в присутствии карбоната натрия при повышенной температуре, например, около от 70 до 90 °C.

Соединения общей формулы (I), где R^4 представляет собой арил, замещенный галогеном, могут быть превращены в соединения общей формулы (I), где R^4 представляет собой арил, замещенный арилом по реакции с подходящей арилбороновой кислотой. Реакция подходящим образом катализируется катализатором палладия/фосфина, таким как 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий (II). Подходяще, реакцию проводят в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, и проводят при повышенной температуре, например, около от 90 до 120 °C в условиях повышенного давления, например

в герметично закрытой пробирке.

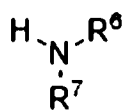
Соединения общей формулы (I), в которых R^4 представляет собой фенил, могут быть алкилированы с использованием алкилирования типа Фриделя-Крафтса путем реакции с соответствующим спиртом или алкилгалогенидом в присутствии сильного кислотного катализатора Льюиса, например серной кислоты. Положение алкилирования будет зависеть от положения других заместителей в кольце. Например, когда R^4 представляет собой 2-фтор-5-гидроксифенил, алкилирование будет происходить в положении 4, как проиллюстрировано в Примере 91.

В соединениях общей формулы (I) замена галогена метильной группой может быть достигнута с помощью кросс-сочетания Сузуки-Мияура (Grey, *et al*, *Tetrahedron Letters*, **41**(32), 6237-6240; 2000); введение нитрила может быть достигнуто, как описано в Willardsen *et al* в *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**(16), 4089-4099; 2004. Установка сложного эфира и амидов может осуществляться путем карбонилирования, как описано Verysen *et al* в *React. Chem. Eng.*, 2016,**1**, 142-146.

Группа R^4 соединений общей формулы (I), в которой R^4 представляет собой арильную или гетероарильную кольцевую систему, замещенную группой OR^6 , может быть галогенирована реакцией с галогенирующим агентом, например N-галогенсукцинимидом или бромом.

Реакция с N-галогенсукцинимидом может быть проведена в полярном органическом растворителе, таком как ацетонитрил, и при повышенной температуре, например, около от 50 до 70°C. Реакция с бромом может протекать в растворе в растворителе, таком как уксусная кислота, и при пониженной температуре, например, около от -5 до 5°C.

Соединения общей формулы (I), в которых R^4 замещен $C(O)R^6$, где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил или галогеналкил, могут быть превращены в соединения общей формулы (I), в которой R^4 замещен $C(R^6)-NR^6R^7$, где R^6 и R^7 как определено для общей формулы (I), по реакции с соединением формулы (XXI):



(XXI)

где R^6 и R^7 являются такими, как определено для общей формулы (I);

в восстанавливающих условиях, например, в присутствии борогидрида, такого как триацетоксиборогидрид натрия. Реакцию можно проводить в органическом растворителе, например, в галогенированном растворителе, таком как дихлорэтан или дихлорметан, в присутствии подходящего кислотного катализатора, такого как уксусная кислота, и температура реакции может составлять около от 15 до 25 °C, обычно при комнатной температуре.

Соединение общей формулы (I), в которой R^4 замещен галогеналкилом, может быть превращено в аналог, в котором R^4 замещен цианоалкилом по реакции с цианидной солью металла группы I или группы II, например цианидом натрия в присутствии бромида

тетрабутиламмония. Реакцию подходящим образом проводят при температуре около от 15 до 80°C. В некоторых случаях реакция может протекать при комнатной температуре. Реакционный растворитель может представлять собой водный растворитель, обычно смесь воды и органического растворителя, такого как дихлорметан.

Реакции взаимопревращения групп заместителей на R^4 также могут быть проведены на более ранней стадии процесса. Например, соединения общей формулы (III), (IV), (VI), (X), (XI) или (XV) также могут взаимопревращаться так же, как соединения общей формулы (I).

В соединениях, в которых R^1 представляет собой $C(O)OH$, или R^1 или R^3 замещен $C(O)OH$ или в которых R^4 имеет заместитель, содержащий группу $C(O)OH$, группу $C(O)OH$, можно восстановить до группы OH , используя любой подходящий метод. Гидридные восстановители, такие как литийалюминийгидрид, являются особенно подходящими.

В соединениях общей формулы (I), содержащих алкильную группу, замещенную первичной или вторичной аминогруппой $N(R)_2$, аминогруппа может быть превращена в группу $-N(R)-C(O)$ -алкил (где R представляет собой группу R^6 , R^{12} или R^{15} в зависимости от положения аминогруппы в молекуле) по реакции с карбоновой кислотой в присутствии конденсирующего агента или с основанием с последующей обработкой ангидридом.

Первичные и вторичные аминогруппы в этих соединениях могут быть превращены в группу $-N(R)-C(O)O$ -алкила путем реакции с ангидридом карбоновой кислоты. Процесс может быть обращен путем обработки соединения, содержащего алкилоксикарбониламинный заместитель, кислотой или трибромидом бора с получением первичного или вторичного амина.

Соединения общей формулы (I), в которых R^3 представляет собой $N(R^{15})S(O)_2R^{14}$ или $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ может быть получено из соединений общей формулы (I), в которых R^3 $N(R^{15})_2$, по реакции с сульфонилогалогенидом $W-S(O)_2R^{14}$ или $W-S(O)_2R^{16}$, где W представляет собой галогенид, особенно хлорид, и R^{14} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше.

Соединения общей формулы (I), в которых R^1 , R^3 или R^4 , содержат группу $C(O)OR'$, где R' представляет собой R^6 , R^7 , R^{12} или R^{15} при необходимости, может быть превращен в соединения, содержащие группу $C(O)N(R')_2$ по реакции с соответствующим амином в присутствии конденсирующего реагента.

Другие взаимопревращения разнообразных групп заместителей могут быть выполнены способами, известными специалистам в данной области техники.

Соединения по настоящему изобретению обычно вводят как часть фармацевтической композиции, и, следовательно, данное изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение общей формулы ((I), (Iz), (Iy), (Ix), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Фармацевтическая композиция может быть составлена для перорального, ректального, назального, бронхиального (вдыхаемого), местного (включая дермальное,

трансдермальное, глазные капли, буккальное и подъязычное), вагинального или парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного, внутривенного и внутрикожного) введения и может быть приготовлена любыми способами, хорошо известными в области фармации.

Композиция может быть приготовлена путем объединения указанного выше активного агента с эксципиентом. Обычно составы получают путем равномерного и тщательного объединения активного агента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или ими обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта. Изобретение распространяется на способы получения фармацевтической композиции, включающие в себя приведение соединения общей формулы (I) в связи или ассоциации с фармацевтически приемлемым носителем или несущей средой.

Составы для перорального введения в настоящем изобретении могут быть представлены в виде: отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного агента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии активного агента в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле; или в виде болюса и т. д.

Для составов для перорального введения (например, таблеток и капсул) термин «приемлемый носитель» включает носители, такие как обычные эксципиенты, например, связующие агенты, например сироп, акация, желатин, сорбит, трагакант, поливинилпирролидон (Повидон), метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, сахароза и крахмал; наполнители и носители, например кукурузный крахмал, желатин, лактоза, сахароза, микрокристаллическая целлюлоза, каолин, маннит, дикальцийфосфат, хлорид натрия и альгиновая кислота; и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат натрия и другие стеараты металлов, глицерилстеарат, стеариновая кислота, силиконовая жидкость, тальковые воски, масла и коллоидный диоксид кремния. Можно также использовать ароматизаторы, такие как мята перечная, винтергреновое масло, вишневым ароматизатор и тому подобное. Может быть желательно добавить окрашивающий агент, чтобы сделать лекарственную форму легко идентифицируемой. Таблетки также могут быть покрыты оболочкой способами, хорошо известными в данной области.

Таблетки можно получать путем прессования или формовки, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящем аппарате активного агента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанный со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть

необязательно покрыты оболочкой или оболочкой с просечками и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного агента.

Другие составы, подходящие для перорального введения, включают леденцы, содержащие активный агент в ароматизированной основе, обычно сахарозе и акации или трагаканте; пастилки, содержащие активный агент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и акация; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный агент в подходящем жидком носителе.

Для местного применения на коже соединения общей формулы (I) могут быть приготовлены в виде крема, мази, желе, раствора или суспензии и т. д. Составы в виде крема или мази, которые могут быть использованы для лекарственного средства, представляют собой обычные составы, хорошо известные в данной области, например, как описано в стандартных учебниках по фармацевтике, таких как Британская фармакопея.

Местное введение в легкие может быть достигнуто путем использования аэрозольной композиции. Аэрозольные составы обычно содержат активный ингредиент, суспендированный или растворенный в подходящем аэрозольном пропелленте, таком как хлорфторуглерод (CFC) или гидрофторуглерод (HFC). Подходящие пропелленты CFC включают в себя трихлормоноформетан (пропеллент 11), дихлортетрафторметан (пропеллент 114) и дихлордифторметан (пропеллент 12). Подходящие пропелленты HFC включают тетрафторэтан (HFC-134a) и гептафторпропан (HFC-227). Пропеллент обычно составляет 40-99,5%, например, 40% -90% по массе всей ингаляционной композиции. Состав может содержать эксципиенты, включая соразтворители (например, этанол) и поверхностно-активные вещества (например, лецитин, сорбитан триолеат и тому подобное). Другие возможные эксципиенты включают в себя полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, глицерин и тому подобное. Аэрозольные составы упакованы в канистры, и подходящая доза доставляется с помощью дозирующего клапана (например, поставляемого Vesprak, Valois или 3M или, альтернативно, Aptar, Coster или Vari).

Местное введение в легкие также может быть достигнуто путем использования состава без давления, такого как водный раствор или суспензия. Их можно вводить с помощью небулайзера, например того, который может быть ручным и портативным или для домашнего или больничного использования (то есть переносный). Состав может содержать эксципиенты, такие как вода, буферы, агенты, регулирующие тоничность, агенты, регулирующие pH, поверхностно-активные вещества и соразтворители. Суспензионные жидкие и аэрозольные составы (находящиеся под давлением или без давления) обычно содержат соединение по данному изобретению в тонкоизмельченной форме, например, с D_{50} равным 0,5-10 мкм, например, около 1-5 мкм. Распределение частиц по размеру может быть представлено с использованием значений D_{10} , D_{50} и D_{90} . Среднее значение D_{50} распределения частиц по размеру определяется как размер частиц в микронах, который делит распределение пополам. Измерение, полученное из лазерной дифракции, более точно описывается как распределение объема, и, следовательно, значение D_{50}

полученные с помощью этой процедуры более осмысленно называют значением D_{V50} (медиана объемного распределения). В контексте данного документа значения D_V относятся к размерам частиц по размерам, измеренным с помощью лазерной дифракции. Аналогично, значения D_{10} и D_{90} , используемые в контексте лазерной дифракции, означают значения D_{V10} и D_{V90} и относятся к размеру частиц, при котором 10% распределения лежит ниже значения D_{10} , и 90% распределения лежит ниже значения D_{90} , соответственно.

Местное введение в легкие также может быть достигнуто путем применения состава сухого порошка. Состав сухого порошка будет содержать соединение по данному изобретению в тонкоизмельченной форме, обычно со средним массовым диаметром (MMAD), равным 1-10 мкм, или D_{50} 0,5-10 мкм, например, около 1-5 мкм. Порошки соединения по данному изобретению в тонкоизмельченной форме могут быть получены с помощью процесса микронизации или аналогичного процесса уменьшения размера. Микронизация может быть выполнена с использованием струйной мельницы, такой как производства Hosokawa Alpine. Полученное распределение частиц по размеру может быть измерено с использованием лазерной дифракции (например, с помощью прибора Malvern Mastersizer 2000S). Состав обычно содержит местно приемлемый разбавитель, такой как лактоза, глюкоза или маннит (предпочтительно лактоза), обычно со сравнительно большим размером частиц, например средний диаметр массы (MMAD), равный 50 мкм или более, например, 100 мкм или более, или D_{50} , равный 40-150 мкм. В контексте данного документа термин «лактоза» относится к лактозосодержащему компоненту, включая моногидрат α -лактозы, моногидрат β -лактозы, безводную α -лактозу, безводную β -лактозу и аморфную лактозу. Компоненты лактозы могут быть обработаны микронизацией, просеиванием, размолотом, прессованием, агломерацией или распылительной сушкой. Коммерчески доступные формы лактозы в различных формах также охватываются, например, продукты Lactohale[®] (ингаляционная лактоза; DFE Pharma), InhaLac[®]70 (просеянная лактоза для ингалятора сухого порошка; Meggle), Pharmatose[®] (DFE Pharma) и Respitose[®] (просеянная ингаляционная лактоза; DFE Pharma). В одном варианте осуществления компонент лактозы выбирают из группы, состоящей из моногидрата α -лактозы, безводной α -лактозы и аморфной лактозы. Предпочтительно, лактоза представляет собой моногидрат α -лактозы.

Сухие порошковые составы могут также содержать другие эксципиенты. Таким образом, в одном варианте осуществления сухой порошковый состав в соответствии с настоящим изобретением содержит стеарат магния или кальция. Такие составы могут иметь превосходную химическую и/или физическую стабильность, особенно когда такие составы также содержат лактозу.

Сухой порошковый состав обычно доставляется с использованием устройства для ингаляции сухого порошка (DPI). Пример системы доставки сухого порошка включают в себя SPINHALER[®], DISKHALER[®], TURBOHALER[®], DISKUS[®], SKYHALER[®], ACCUHALER[®] и CLICKHALER[®]. Дополнительные примеры систем доставки сухого порошка включают в себя ECLIPSE, NEXT, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, BREEZHALER/NEOHALER, MONODOSE, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-

CAPS, TURBOSPIN, ELPENHALER, MIATHALER, TWISTHALER, NOVOLIZER, PRESSAIR, ELLIPTA, ингалятор сухого порошка ORIEL, MICRODOSE, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR и PROHALER.

В одном варианте осуществления соединение общей формулы (I) предложено в виде микронизированного сухого порошкового препарата, например, содержащего лактозу подходящего качества.

Таким образом, в качестве аспекта изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) в форме частиц в комбинации с лактозой в виде частиц, причем указанная композиция необязательно содержит стеарат магния.

В одном варианте осуществления соединение общей формулы (I) предложено в виде состава микронизированного сухого порошка, содержащего лактозу подходящего качества и стеарат магния, заполненного в устройстве, таком как DISKUS. Соответственно, такое устройство представляет собой многодозовое устройство, например, состав заполняется в блистеры для применения в многодозовом устройстве, таком как DISKUS.

В другом варианте осуществления соединение общей формулы (I) предложено в виде состава микронизированного сухого порошка, например, содержащего лактозу подходящего качества, заполненного в капсулы с твердой оболочкой для применения в устройстве для однократного введения, таком как AEROLISER.

В другом варианте осуществления соединение общей формулы (I) предложено в виде состава микронизированного сухого порошка, содержащего лактозу подходящего качества и стеарат магния, помещенного в капсулы с твердой оболочкой для применения в устройстве для однократного введения, таком как AEROLISER.

В другом варианте осуществления соединение общей формулы (I) предложено в виде тонкодисперсного порошка для применения в ингаляционной лекарственной форме, причем порошок находится в виде тонкодисперсных частиц с D_{50} , равным 0,5-10 мкм, например около 1-5 мкм, которые были получены с помощью способа уменьшения размера, отличного от микронизации струйной мельницы, например сушкой распылением, замораживанием распылением, микрофлюидизация, гомогенизация под высоким давлением, кристаллизацией сверхкритической жидкости, ультразвуковой кристаллизацией или комбинацией этих методов, или другими подходящими способами образования частиц, известными в данной области техники, которые используются для получения тонкодисперсных частиц с аэродинамическим распределением частиц, равным 0,5-10 мкм. Полученное распределение частиц по размеру может быть измерено с использованием лазерной дифракции (например, с помощью прибора Malvern Mastersizer 2000S). Частицы могут содержать соединение отдельно или в комбинации с подходящими другими эксципиентами, которые могут способствовать переработке. Полученные в результате тонкодисперсные частицы могут образовывать конечный состав для доставки людям или могут дополнительно состояться с другими подходящими эксципиентами для

облегчения доставки в приемлемой лекарственной форме.

Соединение по данному изобретению также можно вводить ректально, например, в форме суппозиториев или клизм, которые включают в себя водные или масляные растворы, а также суспензии, эмульсии и пены. Такие композиции получают в соответствии со стандартными процедурами, хорошо известными специалистам в данной области. Например, суппозитории могут быть получены путем смешивания активного ингредиента с обычной основой суппозитория, такой как масло какао или другие глицериды. В этом случае лекарственное средство смешивают с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такими материалами являются масло какао и полиэтиленгликоли.

Обычно для композиций, предложенных для местного введения в глаза в форме глазных капель или глазных мазей, общее количество соединения общей формулы (I) будет составлять от около 0,0001 до менее чем 4,0% (масс./масс.).

Предпочтительно, для местного введения в глаза вводимые композиции общей формулой (I), будут составлены в виде растворов, суспензий, эмульсий и других лекарственных форм. Водные растворы, как правило, являются предпочтительными, исходя из простоты составления состава, а также способности пациента легко вводить такие композиции путем закапывания одной-двух капель растворов в пораженные глаза. Однако композиции также могут представлять собой суспензии, вязкие или полувязкие гели или другие типы твердых или полутвердых композиций. Суспензии могут быть предпочтительными для соединений, которые трудно растворимы в воде.

Альтернативой для введения в глаза является интравитреальная инъекция раствора или суспензии соединения общей формулы (I). Кроме того, соединение общей формулы (I) также может быть введено посредством глазных имплантатов или вставок.

Вводимые композиции общей формулой (I) могут также включать в себя различные другие ингредиенты, включая, но не ограничиваясь ими, агенты, регулирующие тоничность, буферы, поверхностно-активные вещества, стабилизирующий полимер, консерванты, соразтворители и агенты, повышающие вязкость. Подходящие фармацевтические композиции общей формулы (I) содержат соединение по данному изобретению, составленное с тонизирующим агентом и буфером. Фармацевтические композиции общей формулы (I) могут дополнительно необязательно содержать поверхностно-активное вещество и/или паллиативный агент, и/или стабилизирующий полимер.

Разнообразные агенты тоничности могут быть использованы для регулировки тоничности композиции, предпочтительно, такой же, как у натуральных слез для офтальмологических композиций. Например, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, простые сахара, такие как декстроза, фруктоза, галактоза и/или просто полиолы, такие как сахарные спирты, маннит, сорбит, ксилит, лактит, изомальтит, мальтит и гидролизаты гидрогенизированного крахмала могут быть добавлены в композицию для

приблизительной физиологической тоничности. Такое количество агента тоничности будет варьироваться в зависимости от конкретного добавляемого агента. В целом, однако, композиции будут иметь агент тоничности в количестве, достаточном для того, чтобы конечная композиция имела офтальмологически приемлемую осмоляльность (обычно около 150-450 мОсм, предпочтительно 250-350 мОсм и наиболее предпочтительно около 290 мОсм). Как правило, агенты тоничности по данному изобретению будут присутствовать в диапазоне от 2 до 4% масс./масс. Предпочтительные агенты тоничности по данному изобретению включают в себя простые сахара или сахарные спирты, такие как D-маннит.

Подходящая буферная система (например, фосфат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, борат натрия или борная кислота) может быть добавлена к композициям для предотвращения смещения pH в условиях хранения. Конкретная концентрация будет варьироваться в зависимости от используемого агента. Однако предпочтительно, чтобы буфер выбирался так, чтобы поддерживать целевой pH в диапазоне от 5 до 8, а более предпочтительно до целевого pH от 5 до 7.

Поверхностно-активные вещества могут необязательно использоваться для доставки более высоких концентраций соединения общей формулы (I). Поверхностно-активные вещества функционируют для растворения соединения и стабилизации коллоидной дисперсии, такой как мицеллярный раствор, микроэмульсия, эмульсия и суспензия. Примеры поверхностно-активных веществ, которые необязательно могут быть использованы, включают в себя полисорбат, полоксамер, полиозил 40-стеарат, полиоксил касторовое масло, тилоксапол, тритон и сорбитанмонолаурат. Предпочтительные поверхностно-активные вещества, используемые в данном изобретении, имеют гидрофильный/липофильный/баланс "HLB" в диапазоне от 12,4 до 13,2 и являются приемлемыми для офтальмологического применения, такие как TritonX114 и тилоксапол.

Дополнительными агентами, которые могут быть добавлены в офтальмологические композиции соединений общей формулы (I), являются средства, уменьшающие раздражение, которые функционируют в качестве стабилизирующего полимера. Стабилизирующий полимер должен представлять собой ионный/заряженный полимер с преимуществом для местного применения в глаза, более конкретно, полимер, который несет отрицательный заряд на своей поверхности, который может демонстрировать дзета-потенциал, равный (-) 10-50 мВ для физической стабильности и способен образовывать дисперсию в воде (т. е. растворимый в воде). Предпочтительным стабилизирующим полимером по данному изобретению может быть полиэлектролит или полиэлектролиты, если их более одного, из семейства сшитых полиакрилатов, таких как карбомеры и Remulen(R), особенно Carbomer 974p (полиакриловая кислота), при 0,1-0 5% масс./масс.

Другие соединения также могут быть добавлены в офтальмологические композиции соединения общей формулы (I) для увеличения вязкости носителя. Примеры агентов, повышающих вязкость, включают в себя, но не ограничиваются ими: полисахариды, такие как гиалуроновая кислота и ее соли, хондроитинсульфат и его соли, декстраны, различные полимеры семейства целлюлозы; виниловые полимеры; и полимеры акриловой кислоты.

Офтальмологические продукты для местного введения обычно упакованы в многодозовой форме. Таким образом, консерванты необходимы для предотвращения микробного загрязнения во время применения. Подходящие консерванты включают: бензалконийхлорид, хлорбутанол, бензододецинийбромид, метилпарабен, пропилпарабен, фенилэтиловый спирт, эдентат динатрия, сорбиновую кислоту, поликватерниум-1 или другие агенты, известные специалистам в данной области. Такие консерванты обычно используются в количестве от 0,001 до 1,0% масс./об. Композиции единичной дозы общей формулы (I) будут стерильными, но обычно не консервированными. Следовательно, такие композиции, как правило, не содержат консервантов.

Парентеральные препараты, как правило, будут стерильными.

Врач или другой специалист сможет определить подходящую дозировку для соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib) и, следовательно, количество соединения по данному изобретению, которое следует включить в любую конкретную фармацевтическую композицию (в стандартной лекарственной форме или иным образом).

Соединения общей формулы (I) могут применяться в комбинации с одним или более другими активными агентами, которые пригодны при лечении или профилактике респираторных заболеваний и патологических состояний

Дополнительный активный агент этого типа может быть включен в фармацевтическую композицию, описанную выше, но в качестве альтернативы его можно вводить отдельно, одновременно с соединением общей формулы (I) или в более раннее или позднее время.

Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен продукт, содержащий соединение общей формулы (I) и дополнительный агент, пригодный для лечения или профилактики респираторных заболеваний, в качестве комбинированного препарата для одновременного, последовательного или отдельного применения при лечении заболевания или патологического состояния, на которое оказывает влияние модуляция TMEM16A, и особенно респираторного заболевания или патологического состояния, например одного из заболеваний и патологических состояний, упомянутых выше.

Также предложено соединение общей формулы (I) в комбинации с дополнительным агентом, пригодным для лечения или профилактики респираторных заболеваний, в качестве комбинированного препарата для одновременного, последовательного или отдельного применения при лечении заболевания или патологического состояния, на которое оказывает влияние модуляция TMEM16A, и особенно респираторного заболевания или патологического состояния, например одного из заболеваний и патологических состояний, упомянутых выше.

Подходящие дополнительные активные агенты, которые могут быть включены в фармацевтическую композицию или комбинированный препарат с соединениями общей формулы (I), включают в себя:

агонисты β 2-адренорецепторов, такие как метапротеренол, изопротеренол,

изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, индакатерол, тербуталин, орципреналин, битолтерол мезилат, пирбутерол, олодатерол, вилантерол и абедитер;

антигистаминные препараты, например антагонисты гистаминовых рецепторов H_1 , такие как лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, астемизол, азеластин и хлорфенирамин или антагонисты H_4 рецепторов;

дорназа альфа;

кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, флунизолид, триамцинолона ацетонид, беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказон пропионат, мометазон фуроат и флутиказон фуроат;

Лейкотриеновые антагонисты, такие как монтелукаст и зафирлукаст;

антихолинэргические соединения, в частности мускариновые антагонисты, такие как ипратропий, тиотропий, гликопирролат, аклидиний и умеклидиний;

Терапии для коррекции CFTR (например, потенциаторы, корректоры или усилители CFTR), такие как ивакафтор, QBW251, VX659, VX445, VX561/CPT-656, VX152, VX440, GLP2737, GLP2222, GLP2451, PTI438, PTI801, PTI808, FDL-169 и FDL-176 и корректоры CFTR, такие как люмакафтор и тезакафтор;

модуляторы ENaC, особенно ингибиторы ENaC;

Антибиотики;

Увлажняющие агенты дыхательных путей (осмолиты), такие как гипертонический раствор и маннит (Bronchitol®); а также

Муколитические агенты, например N-ацетилцистеин.

Когда дополнительный активный агент является модулятором ENaC, он может быть ингибитором ENaC, таким как амилорид, VX-371, AZD5634, QBW276, SPX-101, BI443651 и ETD001. Другие подходящие блокаторы ENaC раскрыты в наших заявках WO 2017/221008, WO 2018/096325, PCT/GB2018/052982 и GB 1808093.7 и любой из примеров соединений этих применений может быть использован в комбинации с соединениями общей формулы (I). Конкретные пригодные соединения для применения в комбинации с соединениями общей формулы (I) включают соединения, имеющие катион, выбранный из:

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формаamid)этил]-6-(4-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}пиперидин-1-карбонил)-1,3-диэтил-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формаamидо)метил]-6-{[2-(4-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}пиперидин-1-ил)этил]карбамоил}-1,3-диэтил-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формаamидо)метил]-5-[4-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формаamидо)метил]-6-[(3*R*)-3-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}пирролидин-1-карбонил]-1,3-

диэтил-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формаמידо)метил]-6-[(3*S*)-3-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}пирролидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формаמידо)метил]-1,3-диэтил-6-[(1*r*,4*r*)-4-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}циклогексил]карбамоил}-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формаמידо)метил]-1,3-диэтил-6-[(1*s*,4*s*)-4-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}циклогексил]карбамоил}-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

и подходящий анион, например галогенид, сульфат, нитрат, фосфат, формиат, ацетат, трифторацетат, фумарат, цитрат, тартрат, оксалат, сукцинат, манделат, метансульфонат или *p*-толуолсульфонат.

Изобретение иллюстрируется следующими неограничивающими примерами и графическим материалом, на котором:

Фиг. 1 представляет собой пример следа от цельноклеточной фиксации потенциала (Qpatch) ТМЕМ16А, который используется в Биологическом примере 95, и иллюстрирует методологию, использованную в данном анализе. На Фиг. 1: S представляет собой физраствор; V представляет собой несущую среду; #1 представляет собой концентрацию тестируемого соединения #1; #2 представляет собой концентрацию тестируемого соединения 2; #3 представляет собой концентрацию тестируемого соединения 3; #4 представляет собой концентрацию тестируемого соединения 4; #5 представляет собой концентрацию тестируемого соединения #5; и R представляет собой образец для сравнения. Стрелка в колонке V представляет базовый ток, I_{BL} . Стрелки в каждой из колонок #1, #2, #3, #4, #5 и R представляют $I_{\#1}$, $I_{\#2}$, $I_{\#3}$, $I_{\#4}$, $I_{\#5}$ и I_{Ref} , которые представляют собой пиковые значения тока во время периодов инкубации для концентраций тестируемых соединений от #1 до #5 и образца для сравнения.

ПРИМЕРЫ

Изобретение поясняется следующими примерами.

Общие условия:

Масс-спектры проводили на системах ЖХ-МС с использованием электрораспылительной ионизации. Они выполнялись с использованием либо системы Waters Acquity uPLC с детекторами Waters PDA и ELS, либо систем Shimadzu LCMS-2010EV. $[M+H]^+$ относится к моно-изотопным молекулярным массам.

ЯМР спектры были записаны на Bruker Avance III HD 500 МГц с 5-миллиметровым широкополосным обратным зондом, Bruker Avance III HD 250 МГц или на 400 МГц Avance III HD Nanobay, оснащенном 5-мм широкополосным наблюдаемым SmartProbe, с использованием растворителя в качестве внутреннего лока дейтерия. Спектры регистрировали при комнатной температуре, если не указано иное, и описывали по отношению к пику растворителя.

Ссылаясь на следующие примеры, соединения предпочтительных вариантов осуществления были синтезированы с использованием способов, описанных в данном документе, или других способов, которые известны в данной области.

Разнообразные исходные материалы, промежуточные соединения и соединения предпочтительных вариантов осуществления могут быть выделены и очищены, где это целесообразно, с использованием обычных методов, таких как осаждение, фильтрация, кристаллизация, выпаривание, дистилляция и хроматография. Если не указано иное, все исходные материалы получены от коммерческих поставщиков и используются без дальнейшей очистки. Соли могут быть получены из соединений известными способами образования соли.

Соединения очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с нормальной фазой на системах Biotage® Isolera, используя соответствующий SNAP-картридж и градиент. Альтернативно, соединения очищали на силикагеле с обращенной фазой с использованием систем Biotage® Isolera с соответствующими картриджами SNAP C18 и элюента с обращенной фазой или препаративной ВЭЖХ (если указано иное).

Препаративная ВЭЖХ с использованием кислого pH, метод раннего элюирования

Очистки проводились на системе Gilson LC с использованием колонок Waters Sunfire C18 (30 мм x 100 мм, 10 мкм; температура: комн. темп.) и градиента 10-95% В (А=0,1% муравьиная кислота в воде; В=0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле) в течение 14,44 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин при объеме впрыска 1500 мкл и скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Gilson.

Препаративная ВЭЖХ с использованием кислого pH, метод стандартного элюирования

Очистки препаративной ВЭЖХ (кислотный pH, метод стандартного элюирования) проводились на системе Gilson LC с использованием колонок Waters Sunfire C18 (30 мм x 100 мм, 10 мкм; температура: комн. темп.) и градиента 30-95% В (А=0,1% муравьиная кислота в воде; В=0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле) в течение 11 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин при объеме впрыска 1500 мкл и скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Gilson.

Препаративная ВЭЖХ с использованием щелочного pH, метод раннего элюирования

Очистки препаративной ВЭЖХ (щелочной pH, метод раннего элюирования) проводились на системе Gilson LC с использованием колонок Waters Xbridge C18 (30 мм x 100 мм, 10 мкм; температура: комн. темп.) и градиента 10-95% (А=0,2% гидроксида аммония в воде; В=0,2% гидроксида аммония в ацетонитриле) в течение 14,44 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин при объеме впрыска 1500 мкл и скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Gilson.

Препаративная ВЭЖХ с использованием щелочного pH, метод стандартного элюирования

Очистки препаративной ВЭЖХ (щелочной рН, метод стандартного элюирования) проводились на системе Gilson LC с использованием колонок Waters Xbridge C18 (30 мм x 100 мм, 10 мкм; температура: комн. темп.) и градиента 30-95% (А=0,2% гидроксида аммония в воде; В=0,2% гидроксида аммония в ацетонитриле) в течение 11 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин при объеме впрыска 1500 мкл и скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Gilson.

Если не указано иное, условия аналитической ВЭЖХ являются следующими:

Способ А

Колонка: Phenomenex Kinetix-XB C18 2,1×100 мм, 1,7 мкм

Температура колонки 40 °С

Элюенты: А: Н₂О 0,1% муравьиная кислота, В: ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота

Скорость потока: 0,6 мл/мин

Градиент: 0-5,3 мин 5-100%В, 5,3-5,8 мин 100%В, 5,8-5,82 мин 100-5%В, 5,82-7,00 мин 5%В

Способ В

Колонка: Waters UPLC ® CSH™ C18 2,1×100 мм 1,7 мкм

Температура колонки 40 °С

Элюенты: А: 2 мМ амм. Гидрокарбонат, забуференный до рН 10, В: ацетонитрил

Скорость потока: 0,6 мл/мин

Градиент: 0-5,3 мин 5-100%В, 5,3-5,8 мин 100%В, 5,8-5,82 мин 100-5%В, 5,82-7,00 мин 5%В

Способ С

Колонка: Waters UPLC ® ВЕН™ C18 2,1×100 мм 1,7 мкм

Температура колонки 40 °С

Элюенты: А: 2мМ гидрокарбонат аммония, забуференный до рН 10, В: ацетонитрил

Скорость потока: 0,6 мл/мин

Градиент: 0-5,3 мин 5-100%В, 5,3-5,8 мин 100%В, 5,8-5,82 мин 100-5%В, 5,82-7,00 мин 5%В

Способ D

Колонка: Waters Atlantis dC18 2,1×100 мм 3 мкм

Температура колонки 40 °С

Элюенты: А: Н₂О +0,1% муравьиная кислота, В: ацетонитрил+ 0,1% муравьиная кислота

Скорость потока: 0,6 мл/мин

Градиент: 0-5 мин 5-100%В, 5-5,4 мин 100%В, 5,4-5,42 мин 100-5%В, 5,42- 7,00 мин 5%В

Способ E

Колонка: Kinetex Core-Shell C18 2,1×50 мм 5 мкм

Температура колонки 40 °С

Элюенты: А: H₂O+0,1% муравьиная кислота, В: ацетонитрил+ 0,1% муравьиная кислота

Скорость потока: 1,2 мл/мин

Градиент: 0-1,20 мин 5-100%B, 1,20-1,30 мин 100%B, 1,30-1,31 мин 100-5%B

Способ F

Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 2×50 мм 3 мкм

Температура колонки 40 °С

Элюенты: А: 2мМ гидрокарбонат аммония, забуференный до рН 10, В: ацетонитрил

Скорость потока: 1 мл/мин

Градиент: 0-1,80 мин 1-100%B, 1,80-2,10 мин 100%B, 2,10-2,30 мин 100-1%B

Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не должны рассматриваться как его ограничения. Температура указана в градусах Цельсия. Если не указано иное, все испарения выполняются *в вакууме*, предпочтительно от 15 до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных продуктов и исходных материалов подтверждается стандартными аналитическими методами, например, микроанализом и спектроскопическими характеристиками, например, МС, ИК и ЯМР. Используемые аббревиатуры являются общепринятыми в данной области. Если они не определены, термины имеют общепринятые значения.

Аббревиатура

водн. водный

уш. уширенный

д дублет

дд дублет дублетов

ДХМ дихлорметан

DIPEA диизопропилэтиламин

DMFA N, N-диметилформамид

EDCl 1-этил-3-(3-диметиламинпропил)карбодиимид

EtOAc этилацетат

HOAt 1-гидрокси-7-азабензотриазол

NATU 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

MeCN ацетонитрил

MeOH метанол

МС масс-спектрометрия

м мультиплет

мин минута(ы)

мл миллилитр(ы)

m/z отношение массы к заряду

NCS N-хлорсукцинимид

ЯМР ядерный магнитный резонанс

PTFE политетрафторэтилен

Rt время удержания

с синглет

т триплет

ТВМЕ метил-трет-бутиловый эфир

ТВТУ N, N,N',N'-тетраметил-О-(бензотриазол-1-ил)уроний тетрафторборат

ТЕА триэтиламин

ТФУ трифторуксусная кислота

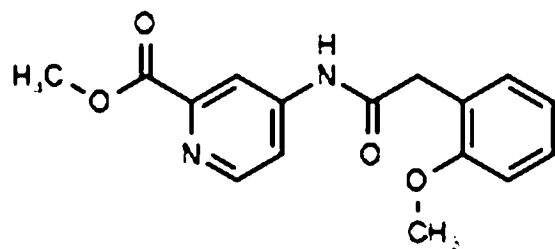
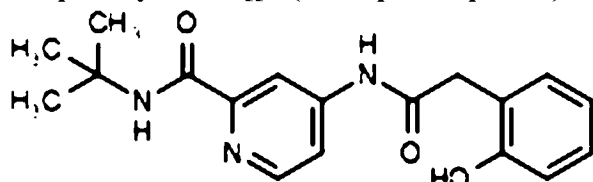
ТГФ тетрагидрофуран

ТЗР® 1,2. пропилфосфониевый ангидрид

Получение примеров

Пример 1

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: Метил-4-[[2-(2-

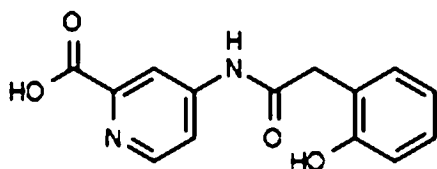
метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилат

К раствору 2-(2-метоксифенил)уксусной кислоты (218 мг, 1,31 ммоль) в ДМФА (4 мл) прибавляли HOAt (179 мг, 1,31 ммоль), EDCI (328 мг, 1,71 ммоль), DIPEA (574 мкл, 3,29 ммоль) и метил-4-аминопиридин-2-карбоксилат (200 мг, 1,31 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов 15 минут. Полученную смесь разделили между H₂O (30 мл) и ДХМ (30 мл), и две фазы отделили. Водную фазу дополнительно экстрагировали ДХМ (30 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,92 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,29 (дд, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,04-6,97 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,75 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,96 мин; МС m/z 301,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(2-Гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



Раствор метил-4-[[2-(2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилата (стадия 1) (119 мг, 0,4 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали 1М ВВг₃ в ДХМ (2,38 мл, 2,38 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После нагревания до комнатной температуры, и реакционную смесь перемешивали дополнительные 19 часов. Прибавляли дополнительную порцию 1М ВВг₃ в ДХМ (1,19 мл, 1,19 ммоль) при комнатной температуре, и перемешивание продолжали в течение дополнительных 72 часов. К реакционной смеси медленно прибавляли воду (25 мл), а затем двухфазный раствор концентрировали *в вакууме* с выходом указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,68-8,60 (м, 2H), 8,39 (дд, J=6,7, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 6,85-6,79 (м, 2H), 3,84 (с, 2H). (Чистота соединения 85%).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 0,74 мин; МС m/z 273,0 = [M+H]⁺ (92% @ 215 нм)

Стадия 3: N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

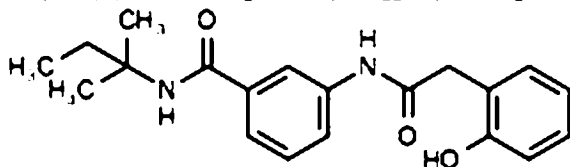
Раствор 4-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 2) (138 мг, 0,43 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) обрабатывали EDCI (107 мг, 0,56 ммоль), HOAt (59 мг, 0,43 ммоль), DIPEA (113 мкл, 0,65 ммоль) и 2-метилпропан-2-амином (45 мкл, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 21 часов при комнатной температуре и затем концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования), и продукт, содержащий фракции, подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).

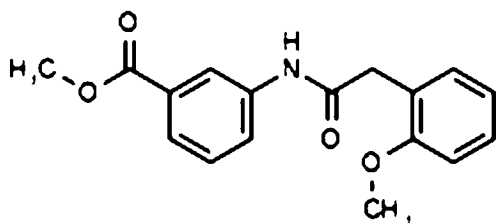
ЖХ-МС (Способ A): Rt 2,86 мин; МС m/z 328,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 1.1

N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид



Стадия 1: Метил-3-[[2-(2-метоксифенил)ацетил]амино]бензоат

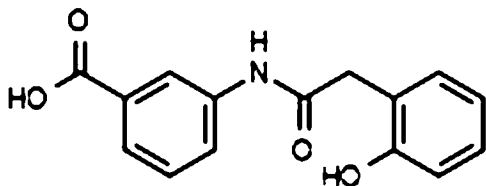


2-(2-Метоксифенил)уксусную кислоту (1,09 г, 6,62 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) обрабатывали HOAt (900 мг, 6,62 ммоль), EDCI (1,65 г, 8,6 ммоль), DIPEA (2,89 мл, 16,54 ммоль) и метил-3-аминбензоатом (1,0 г, 6,62 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Полученную смесь разделили между H₂O (30 мл) и ДХМ (30 мл), и две фазы отделили. Водную фазу дополнительно экстрагировали ДХМ (30 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества бежевого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,28 (с, 1H), 8,30 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,62 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 6,98 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 0,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,64 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,10 мин; МС m/z 300,0 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: 3-[[2-(2-Гидроксифенил)ацетил]амино]бензойная кислота



Раствор метил-3-[[2-(2-метоксифенил)ацетил]амино]бензоата (стадия 1) (1,21 г, 4,04 ммоль) в ДХМ (15 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали 1М ВВг₃ в ДХМ (16,17 мл, 16,17 ммоль) в течение 15 минут. После завершения прибавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. В смесь медленно добавляли воду (50 мл) и ДХМ концентрировали *в вакууме*. Водный остаток экстрагировали EtOAc (2×50 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Извлеченный материал суспендировали в ДХМ (7,5 мл), охлаждали до 0 °C и обрабатывали 1М ВВг₃ в ДХМ (7,0 мл, 7,0 ммоль) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси медленно прибавляли воду(100 мл), и ДХМ концентрировали *в вакууме*. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде

твёрдого вещества соломенного цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,89 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,24 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,60 (дт, $J=7,7$, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=7,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,07 (тд, $J=7,8$, 1,7 Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=8,0$, 0,9 Гц, 1H), 6,75 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,93 мин; MS m/z 272,1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (92% @ 215 нм)

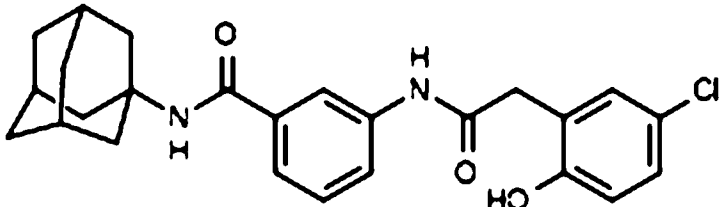
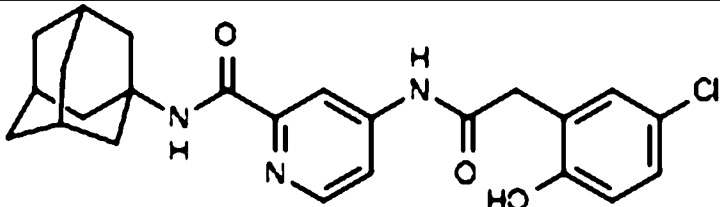
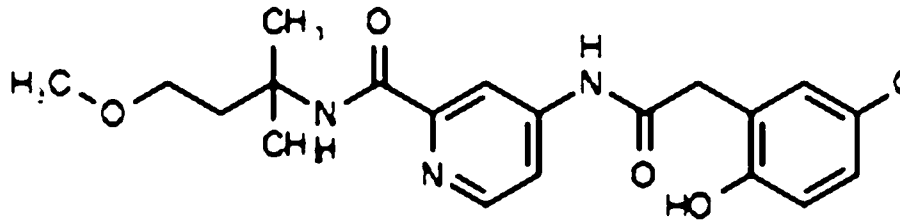
Стадия 3: N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид

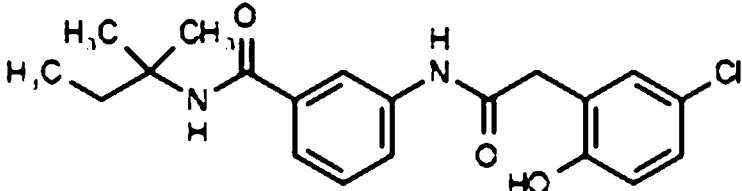
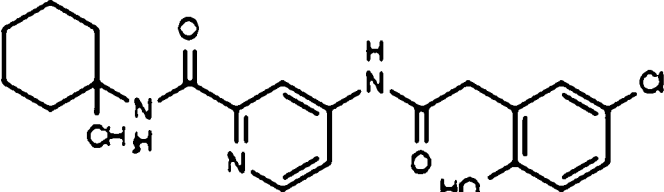
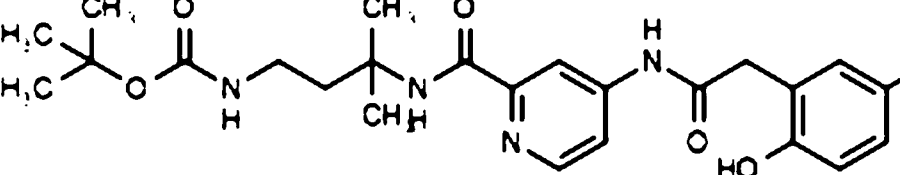
К раствору 3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензойной кислоты (стадия 2) (70 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (1 мл) прибавляли EDCI (59 мг, 0,31 ммоль), HOAt (32 мг, 0,24 ммоль), DIPEA (62,2 мкл, 0,36 ммоль) и 2-метилбутан-2-амин (36,1 мкл, 0,31 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Полученную смесь разделили между водой (5 мл) и ДХМ (5 мл). Органический слой собирали, используя гидрофобную фритту и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования), и фракции продукта лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с металлическим оттенком.

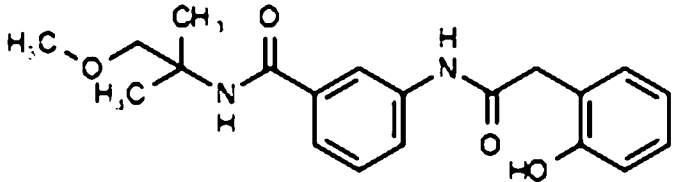
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,15 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 7,89 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,40 (дт, $J=7,7$, 1,2 Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=7,5$, 1,6 Гц, 1H), 7,06 (тд, $J=7,8$, 1,7 Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 6,75 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 1,77 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,30 (с, 6H), 0,80 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,96 мин; MS m/z 341,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @ 215 нм).

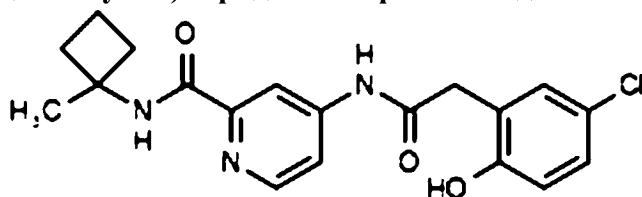
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 1) получали аналогично Примеру 1, заменяя 2-(2-метоксифенил)уксусную кислоту (стадия 1) и метил-4-аминопиридин-2-карбоксилат (стадия 1) соответствующей коммерчески доступной кислотой и амином и заменяя 2-метилпропан-2-амин (стадия 3) соответствующим амином.

Таблица 1

Пример	Структура и наименование	1H ЯМР, Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]+,
1.2	 <p data-bbox="358 558 1075 654">N-(1-Адамантил)-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p data-bbox="1276 287 2072 654">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,20 (уш. с, 1H), 9,81 (уш. с, 1H), 7,87 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,32 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,05 (с, 9H), 1,65 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,86 мин; МС m/z 439,3/441,3 = [M+H]+ (100% @ 215 нм)</p>
1.3	 <p data-bbox="358 909 1075 1005">N-(1-Адамантил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1276 686 2072 1005">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,70 (уш. с, 1H), 9,83 (уш. с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,06 (с, 9H), 1,67 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 4,12 мин; МС m/z 440,3/442,3 = [M+H]+ (100% @ 215 нм)</p>
1.4	 <p data-bbox="358 1292 1254 1388">4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-метокси-1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1276 1021 2072 1388">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,63 (уш. с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 8,47-8,41 (м, 2H), 8,18-8,13 (м, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 6,82-6,77 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,95 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,40 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,15 мин; МС m/z 406,3/408,3 = [M+H]+ (100% @ 215 нм)</p>

1.5	 <p>3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,19 (с, 1H), 9,78 (уш. с, 1H), 7,88 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,82-7,70 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,77 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,30 (с, 6H), 0,80 (т, J=7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,31 мин; МС m/z 375,2/377,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
1.6	<p>Детали синтеза даны в конце таблицы</p>	
1.7	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,18-2,08 (м, 2H), 1,55-1,32 (м, 10H), 1,32-1,20 (м, 1H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,78 мин; МС m/z 402,3/404,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
1.8	 <p>трет-Бутил-N-[3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метилбутил]карбамат</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13-8,11 (м, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,15-3,09 (м, 2H), 2,06-2,01 (м, 2H), 1,46 (с, 6H), 1,37 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,44 мин; МС m/z 491,3/493,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

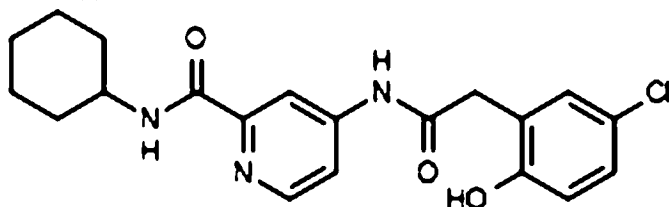
1.9	 <p data-bbox="353 486 1153 582">3-[[2-(2-Гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-метокси-1,1-диметилэтил)бензамид</p>	<p data-bbox="1276 159 2072 582"> ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,15 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 7,90 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,06 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 1,32 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,70 мин; МС m/z 357,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм) </p>
-----	---	---

Пример 1.6**4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид**

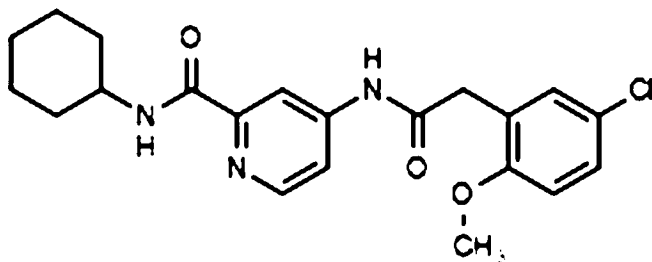
К раствору 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1)(800 мг, 2,61 ммоль), 1-метилциклобутанамина гидрохлорида (381 мг, 3,13 ммоль) и ТЕА (800 мкл, 5,74 ммоль) в ДМФА (15 мл) прибавляли НАТУ (1,19 г, 3,13 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток растворили в EtOAc и последовательно промывали водной 1М HCl, насыщ. водным NaHCO₃ и насыщенным водным раствором хлорида натрия и раствором 1М NaOH. Органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Очистка неочищенного продукта хроматографией на силикагеле, элюируя 50-100% этилацетатом в смеси гептанов, дала бледно-желтую пену. Выделенный материал перекристаллизовывали путем растворения в метаноле (15 мл) и нагревания с обратным холодильником до растворения всех твердых веществ. Смесь оставили медленно охлаждаться до комнатной температуры. Полученные кристаллы отфильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,02-1,96 (м, 2H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,47 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,24 мин; MS m/z 374,3/376,3= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 1.10**4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилпиридин-2-карбоксамид**

Стадия 1: 4-[[2-(5-Хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилпиридин-2-карбоксамид



Раствор 4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 8,1 стадия 2) (3,0 г, 9,07 ммоль), циклогексанамин (1,25 мл, 10,89 ммоль), EDCI (2,09 г, 10,89 ммоль), HOAt (1,48 г, 10,89 ммоль) и DIPEA (3,17 мл, 18,15 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 19,5 часов. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток разделяли между EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Органическую порцию отделили, и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×100 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде красного/коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,05-6,98 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 1,85-1,67 (м, 4H), 1,64-1,53 (м, 1H), 1,45-1,27 (м, 4H), 1,25-1,03 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,26 мин; MS m/z 402,0/404,1 = [M+H]⁺ (89% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилпиридин-2-карбоксамид

1M BBr₃ в ДХМ (21,26 мл, 21,26 ммоль) прибавляли к перемешиваемой суспензии 4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилпиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (3,2 г, 7,09 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C. После прибавления ледяную баню удалили, и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь погасили медленным прибавлением воды (~70 мл), и данную смесь частично концентрировали *в вакууме* для удаления летучего растворителя. Прибавляли EtOAc (200 мл) с последующим прибавлением воды (100 мл). Органическую порцию отделили, и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщ. NaHCO₃ (2×150 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный материал очищали C18 обращенно-фазной хроматографией, элюируя 10-100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислотой с получением темно-коричневого/оранжевого твердого вещества. Твердое вещество растворили в минимальном объеме кипящего MeCN (~ 100 мл) и оставляли стоять в течение ночи. Полученные кристаллы собирали вакуумной фильтрацией и сушили в вакуумной печи при 40°C в

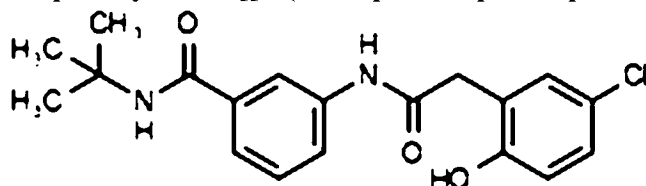
течение 5 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-бежевых иголок.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (уш. с, 1H), 9,81 (уш. с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,83-3,70 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,75-1,65 (м, 2H), 1,63-1,54 (м, 1H), 1,45-1,25 (м, 4H), 1,21-1,07 (м, 1H).

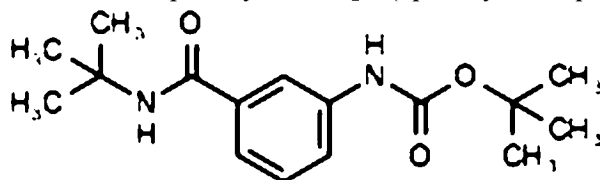
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,46 мин; MS m/z 388,2/390,1 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 2

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид



Стадия 1а: трет-Бутил-N-[3-(трет-бутилкарбамоил)фенил]карбамат

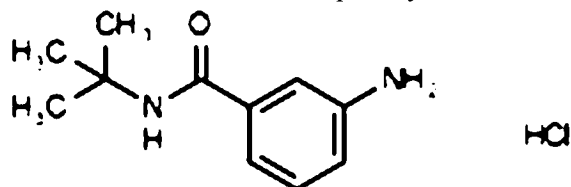


Коммерчески доступную 3-(трет-бутоксикарбониламино)бензойную кислоту (2,5 г, 10,54 ммоль) в ДМФА (40 мл) обрабатывали HOAt (1,43 г, 10,54 ммоль), EDCI (2,63 г, 13,7 ммоль), TEA (1,9 мл, 13,7 ммоль) и 2-метилпропан-2-амином (1,44 мл, 13,7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь разбавили водой (100 мл) при перемешивании, и полученную белую суспензию собирали фильтрацией. Фильтр-прессную лепешку промывали водой (3×15 мл) и сушили в печи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7,78-7,70 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,45 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,17 мин; MS m/z 293,0 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 1b: 3-Амино-N-трет-бутилбензамид гидрохлорид



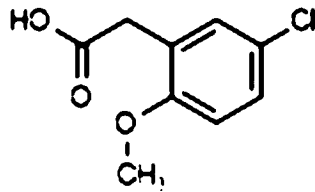
трет-бутил N-[3-(трет-бутилкарбамоил)фенил]карбамат (стадия 1а) (5,3 г, 18,13 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (20мл), а затем прибавляли 4М HCl в диоксане (9,59 мл, 271,92 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов, полученную смесь концентрировали в вакууме и подвергли азеотропной перегонке с метанол. Полученную пену сушили в вакуумной печи при 40°C в течение дополнительных

3 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевой пены.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,25 (уш. с, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,76 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,50 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 1,37 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,73 мин; МС m/z 193,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия 2: 2-(5-Хлор-2-метоксифенил)уксусная кислота

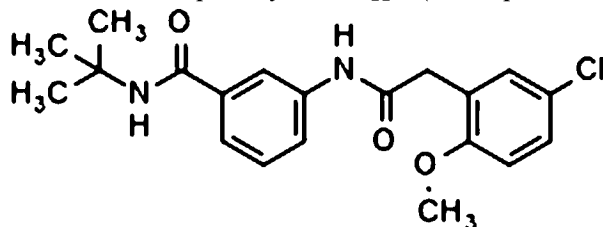


К охлажденному (-10 °С), перемешиваемому раствору 2-(2-метоксифенил)уксусной кислоты (2,0 г, 12,04 ммоль) в ТГФ (34,8 мл) прибавляли по каплям сульфурилхлорид (1,37 мл, 16,85 ммоль) в течение 15 мин, и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь погасили ледяной водой (34,8 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,24 (с, 1H), 7,30 (д, J=2,7 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,51 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,01 мин; МС m/z характеристической массы иона не наблюдали

Стадия 3: N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид



К 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоте (стадия 2) (114 мг, 0,57 ммоль) в ДМФА (3 мл) прибавляли HOAt (77 мг, 0,57 ммоль), EDCI (142 мг, 0,74 ммоль), DIPEA (248 мкл, 1,42 ммоль) и 3-амино-N-трет-бутилбензамид гидрохлорид (стадия 1b) (130 мг, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разделили между водой (8 мл) и (ДХМ (8 мл) и фазы отделили с использованием фритты PTFE-фазового сепаратора. Органический слой концентрировали *in vacuo*, и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане. Фракции продукта *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,76-7,64 (м, 3H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 6,88 (д, J= 8,6 Гц, 1H), 5,97 (уш. с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,45 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,20 мин; МС m/z 375,0/377,0 = [M+H]⁺ (94% @ 215 нм)

Стадия 4: N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид

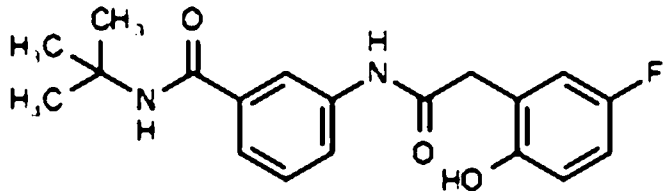
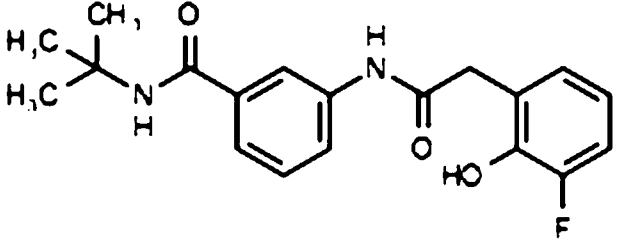
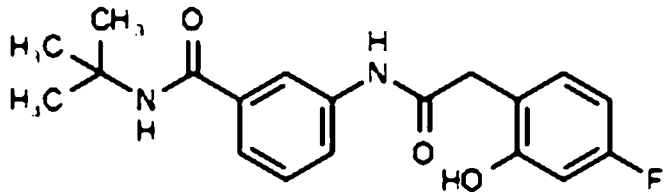
Раствор N-трет-бутил-3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензамида (стадия 3) (3,83 г, 10,2 ммоль) в ДХМ (80 мл) охлаждали до 0°C и прибавляли 1М ВВг₃ в ДХМ (20,4 мл, 20,4 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Полученную смесь разбавили водой (10 мл) и легколетучий растворитель удалили *в вакууме* с получением смолистого остатка. Остаток растворили в EtOAc (60 мл) и насыщенным гидрокарбонатом натрия (60 мл) и перемешивали в течение 1 часа для обеспечения полного растворения. Двухфазную смесь отделяли, и органическую часть промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (80 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением густого бежевого масла. Очистка неочищенного продукта хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, дала белую пену. Материал подвергли азеотропной перегонке с MeCN (2×80 мл), затем растворяли при кипячении MeCN (~30 мл) и оставили охлаждаться до комнатной температуры. Через 3 часа полученное кристаллическое вещество собирали фильтрованием и снова перекристаллизовали из кипящего MeCN (40 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества.

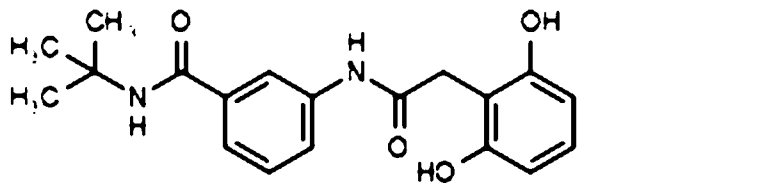
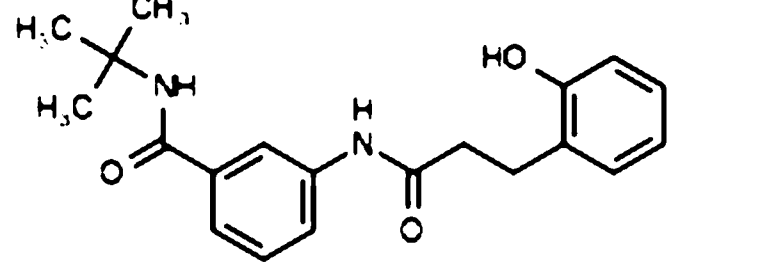
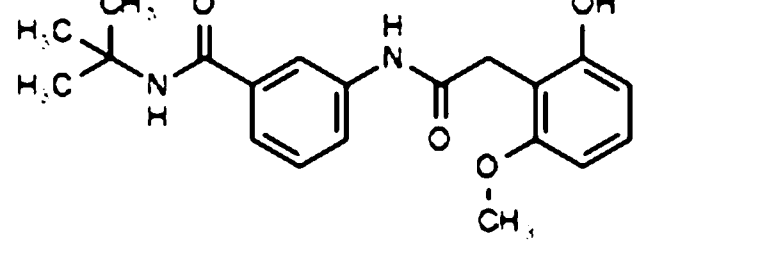
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,22 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 7,90 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,42 (дт, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).

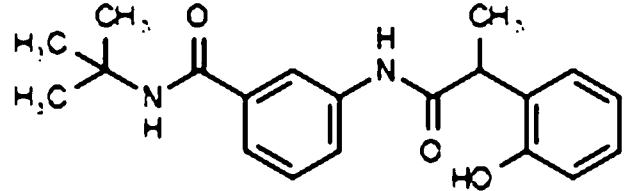
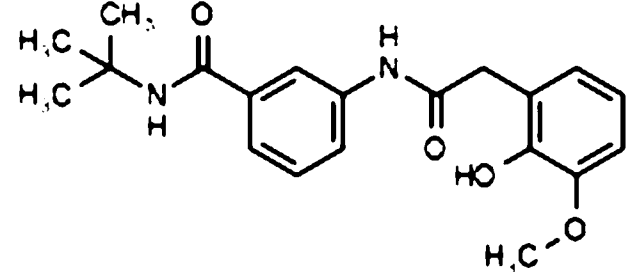
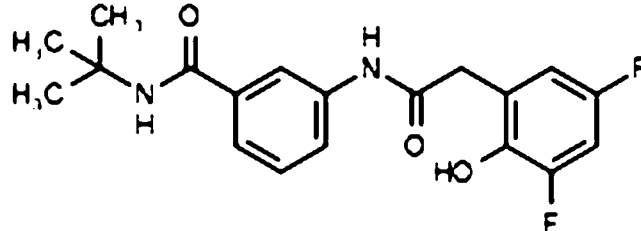
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,19 мин; MS m/z 361,1/363,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

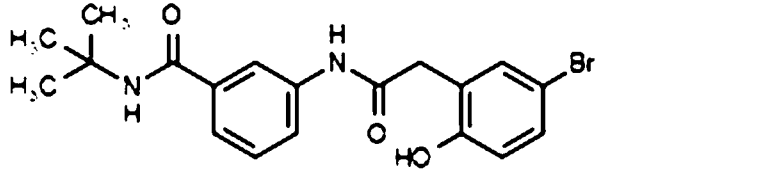
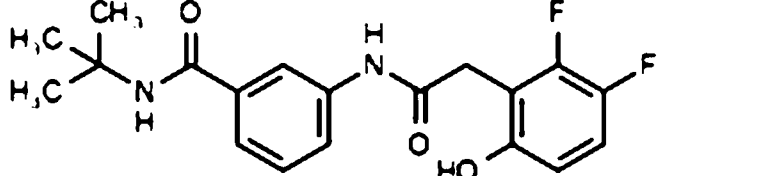
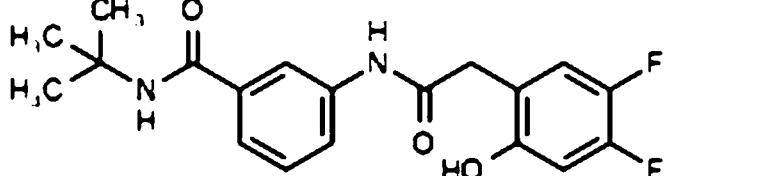
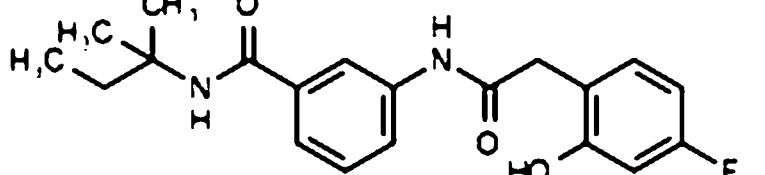
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 2) получали аналогично Примеру 2, заменяя 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусную кислоту (стадия 2) соответствующей коммерчески доступной кислотой.

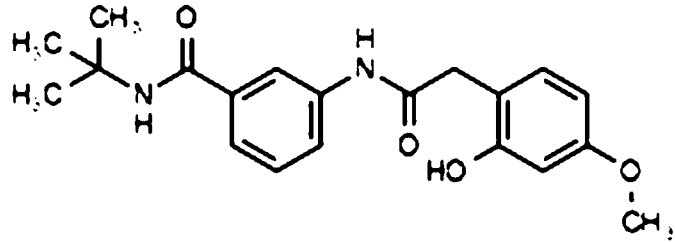
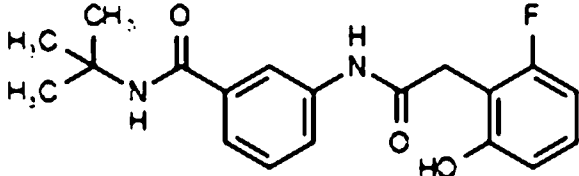
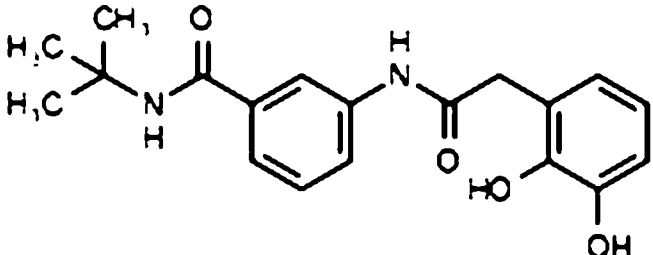
Таблица 2

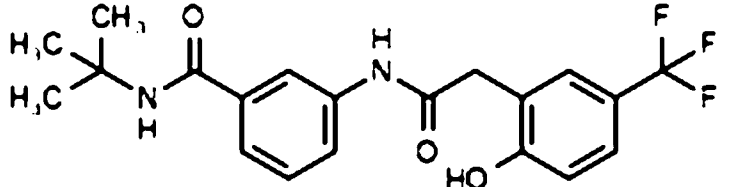
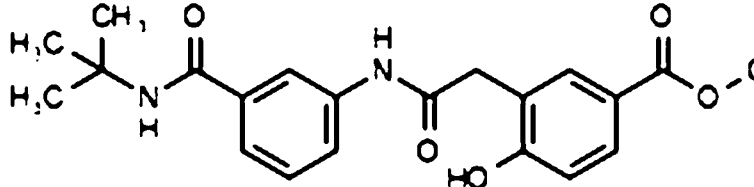
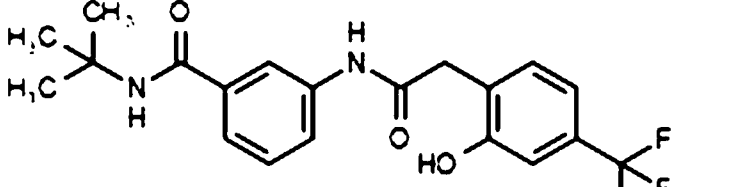
Пример	Структура и наименование	1H ЯМР, Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]+,
2.1	 <p data-bbox="353 486 1019 574">N-трет-Бутил-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p data-bbox="1146 263 2080 462">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,17 (уш. с, 1H), 9,49 (уш. с, 1H), 7,94-7,86 (м, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).</p> <p data-bbox="1146 486 2080 574">ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,83 мин; МС m/z 345,2 = [M+H]+ (99% @ 215 нм)</p>
2.2	 <p data-bbox="353 869 974 957">N-трет-Бутил-3-[[2-(3-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p data-bbox="1146 598 2080 790">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,25 (уш. с, 1H), 9,65 (уш. с, 1H), 7,90 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,81-6,69 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,80 мин; МС m/z 345,2 = [M+H]+ (99% @ 215 нм)</p>
2.3	 <p data-bbox="353 1204 1019 1292">N-трет-Бутил-3-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p data-bbox="1146 981 2080 1181">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,15 (с, 1H), 10,03 (уш. с, 1H), 7,90 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,4-3679-7,73 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 7,32 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20-7,11 (м, 1H), 6,62-6,52 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).</p> <p data-bbox="1146 1204 2080 1292">ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,87 мин; МС m/z 345,2 = [M+H]+ (100% @ 215 нм)</p>

2.4	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(2,6-дигидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,98 (с, 1H), 9,29 (уш. с, 2H), 7,88 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,31 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,84 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,30 (д, J=8,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,36 мин; МС m/z 343,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
2.5	 <p>N-трет-Бутил-3-[3-(2-гидроксифенил)пропанамидо]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,99 (уш. с, 1H), 9,35 (уш. с, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,32 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,00 (тд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 6,81-6,77 (м, 1H), 6,70 (тд, J=7,4, 0,9 Гц, 1H), 2,87-2,79 (м, 2H), 2,61-2,55 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,83 мин; МС m/z 341,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
2.6	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидокси-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,00 (с, 1H), 9,44 (уш. с, 1H), 7,89 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,31 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,02 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,49-6,43 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,76 мин; МС m/z 357,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

2.7	 <p>N-трет-Бутил-3-[2-(2- гидроксифенил)пропанамидо]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,03 (с, 1H), 9,67 (уш. с, 1H), 7,97-7,86 (м, 1H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,31 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,05 (тд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,84-6,79 (м, 1H), 6,79-6,72 (м, 1H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 1H), 1,49-1,21 (м, 12H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,96 мин; МС m/z 341,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
2.8	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-3- метоксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,15 (с, 1H), 8,72 (уш. с, 1H), 7,94-7,86 (м, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,32 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 6,80-6,75 (м, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,79 мин; МС m/z 357,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
2.9	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(3,5-дифтор-2- гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,26 (с, 1H), 9,60 (уш. с, 1H), 7,90 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,14-7,06 (м, 1H), 6,95-6,88 (м, 1H), 3,70 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,91 мин; МС m/z 363,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

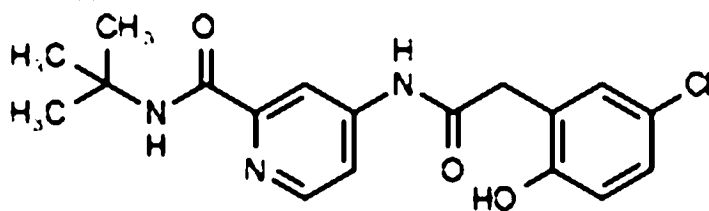
2.10	 <p>3-[[2-(5-Бром-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилбензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,18 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 7,90 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,23 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,14 мин; МС m/z 405,2/407,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
2.11	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,29 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 7,89 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (к, J=9,4 Гц, 1H), 6,61 (ддд, J=8,9, 3,9, 1,6 Гц, 1H), 3,69 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,91 мин; МС m/z 363,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
2.12	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,20 (с, 1H), 7,89 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=11,4, 9,5 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=12,3, 7,2 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,99 мин; МС m/z 363,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
2.13	 <p>N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7,88 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=8,0, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,36 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,1, 6,9 Гц, 1H), 6,59-6,50 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,86 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,38 (с, 6H), 0,90 (т, J=7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,08 мин; МС m/z 359,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

	гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид	
2.14	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,08 (с, 1H), 9,58 (уш. с, 1H), 7,90 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,46-7,38 (м, 1H), 7,32 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,39 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,78 мин; МС m/z 357,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
2.15	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(2-фтор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,25 (с, 1H), 10,15 (уш. с, 1H), 7,94-7,86 (м, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 6,66 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,60 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,82 мин; МС m/z 345,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
2.16	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дигидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,14 (с, 1H), 9,21 (уш. с, 1H), 8,50 (уш. с, 1H), 7,89 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,41 (дт, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 6,57 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,48 мин; МС m/z 343,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

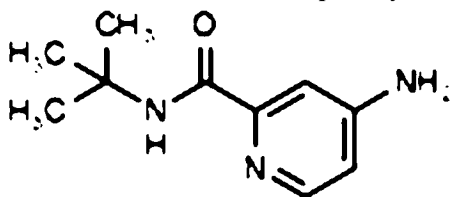
2.17	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,12-9,35 (м, 2H), 7,90 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,52 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,69 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,27 мин; МС m/z 395,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
2.18	 <p>Метил-3-[2-[3-(трет-бутилкарбамоил)анилино]-2-оксоэтил]-4-гидроксибензоат</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,48 (уш. с, 1H), 10,22 (с, 1H), 7,90 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,73 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,78 мин; МС m/z 385,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
2.19	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,27 (с, 2H), 7,90 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 3,69 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,30 мин; МС m/z 395,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

Пример 3

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 4-Амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид

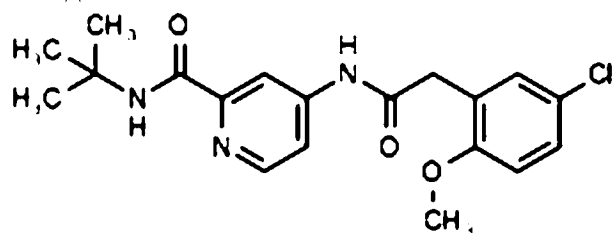


К смеси 4-аминопиридин-2-карбоновой кислоты (8,0 г, 57,92 ммоль), ТВТУ (22,32 г, 69,5 ммоль) и ТЕА (24,22 мл, 173,76 ммоль) в ДМФА (100 мл) прибавляли 2-метилпропан-2-амин (7,30 мл, 69,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов, а затем концентрировали *в вакууме*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 3,5М метанольным раствором аммиака в ДХМ, и фракции продукта объединили и концентрировали *в вакууме* с выходом указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7,99 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=5,6, 2,4 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ F): Rt 1,47 мин; МС m/z 194,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Раствор 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (2,26 г, 11,27 ммоль) в тионилхлориде (8,13 мл, 92,21 ммоль) нагревали при 70°C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры, избыток тионилхлорида удалили *в вакууме*, подвергая азеотропной перегонке с толуолом. Полученный остаток растворили в ДХМ (5 мл) и прибавляли к раствору 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (2,0 г, 10,25 ммоль) и DIPEA (2,15 мл, 12,29 ммоль) в ДХМ (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный

остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,39 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 8,10 (уш. с, 1H), 7,98 (уш. с, 1H), 7,56 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 6,89 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,21 мин; MS m/z 376,1/ 378,1 = [M+H]⁺ (92% @ 215 нм)

Стадия 3: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

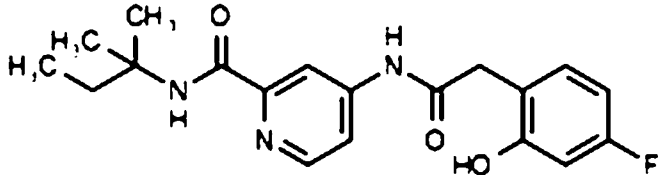
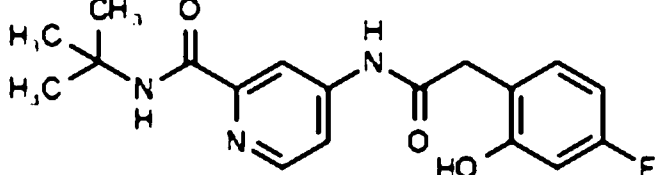
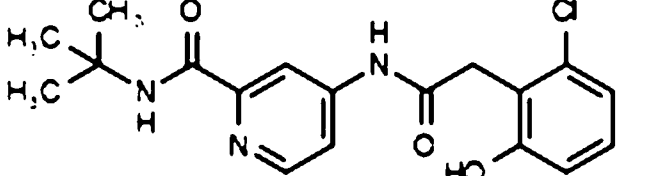
К раствору N-трет-бутил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 2) (2,7 г, 6,82 ммоль, 95%) в ДХМ (10 мл) при 0°C прибавляли по каплям 1M ВВг₃ в ДХМ (27,3 мл, 27,3 ммоль). Когда прибавление окончили, смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь погасили медленным прибавлением воды (10 мл), и ДХМ удаляли *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органическую порцию отделили, сушили Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гептане, с получением продукта в виде оранжевого порошка. Его дополнительно очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя 0-100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислотой с получением продукта в виде бесцветного порошка. Продукт перекристаллизовали из MeCN с получением указанного в заголовке соединения. Вторую часть выделяли путем прибавления воды по каплям к фильтрату MeCN с последующим нагреванием и охлаждением смеси.

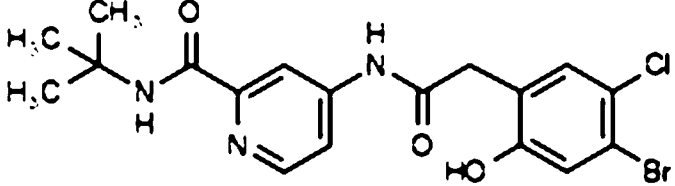
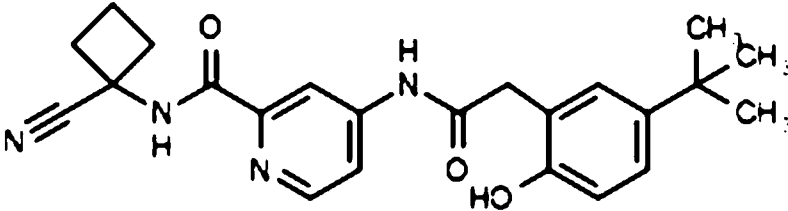
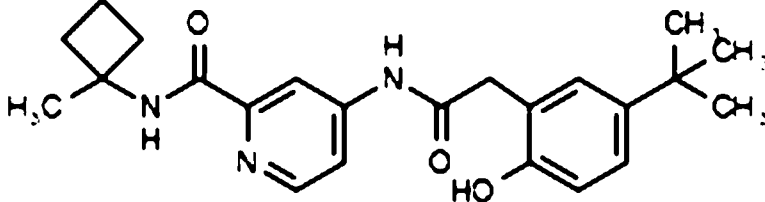
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (уш. с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

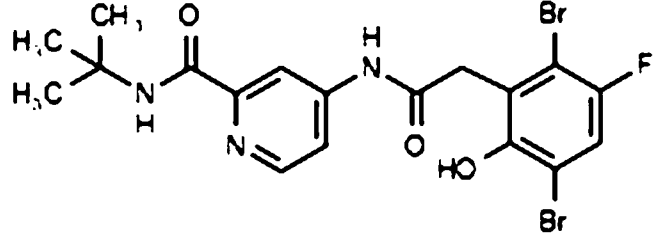
ЖХ-МС (Способ A): Rt 3,28 мин; MS m/z 362,1/ 364,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

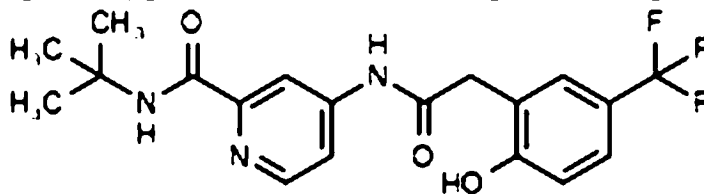
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 3а) получали аналогично Примеру 3, заменяя 2-метилпропан-2-амин (стадия 1) соответствующим амином, заменяя 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусную кислоту (стадия 2) соответствующей коммерчески доступной кислотой.

Таблица 3а

Пример	Структура и наименование	1Н ЯМР, Время удерживания ЖХ-МС, [M+H] ⁺ ,
3.1a	 <p data-bbox="360 486 1108 566">N-(1,1-Диметилпропил)-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1176 263 2072 462">1Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (с, 1Н), 10,05 (уш. с, 1Н), 8,49-8,40 (м, 1Н), 8,20-8,14 (м, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1Н), 7,21-7,09 (м, 1Н), 6,65-6,49 (м, 2Н), 3,63 (с, 2Н), 1,77 (к, J=7,5 Гц, 2Н), 1,34 (с, 6Н), 0,81 (т, J=7,5 Гц, 3Н).</p> <p data-bbox="1176 486 2072 566">ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,25 мин; МС m/z 360,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
3.2a	 <p data-bbox="360 810 1108 890">N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1176 603 2072 802">1Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,34-9,82 (м, 2Н), 9,28-9,21 (м, 1Н), 9,00-8,96 (м, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,62 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1Н), 8,01-7,92 (м, 1Н), 7,43-7,35 (м, 2Н), 4,44 (с, 2Н), 2,20 (с, 9Н). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,00 мин; МС m/z 346,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
3.3a	 <p data-bbox="360 1137 1108 1217">N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1176 930 2072 1129">1Н ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44-8,39 (м, 1Н), 8,11-8,07 (м, 1Н), 7,91 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1Н), 7,09 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 6,91 (дд, J=8,1, 1,0 Гц, 1Н), 6,77 (дд, J=8,2, 1,0 Гц, 1Н), 3,96 (с, 2Н), 1,47 (с, 9Н). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,17 мин; МС m/z 362,2/364,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

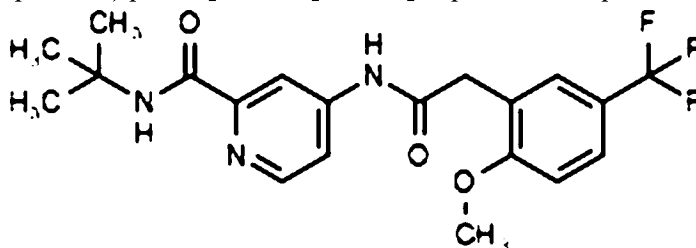
3.4a	 <p>4-[[2-(4-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,59 мин; МС m/z 440,0/441,9/443,9 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)</p>
3.5a	 <p>4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,84-2,75 (м, 2H), 2,63-2,53 (м, 2H), 2,28-2,16 (м, 1H), 2,18-2,06 (м, 1H), 1,28 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,40 мин; МС m/z 407,4 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
3.6a	 <p>4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,50-2,39 (м, 2H), 2,17-2,07 (м, 2H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,28 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,77 мин; МС m/z 396,4 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

3.7a	 <p data-bbox="353 414 1064 502">N-трет-бутил-4-[2-(2,5-дибром-3-фтор-6-гидроксифенил)ацетамидо]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1176 159 2072 303">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,87 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p data-bbox="1176 319 2072 414">ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,61 мин; МС m/z 502,1/504,1/506,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
------	---	---

Пример 3.5b.**N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид**

Стадия _____ 1:

N-трет-бутил-4-[[2-[2-метокси-5-

(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

К раствору 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) (70 мг, 0,36 ммоль), TEA (127 мкл, 0,72 ммоль) и 2-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты (102 мг, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) прибавляли ТЗР® 50% раствор в EtOAc (948 мкл, 0,8 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разделили между водой (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический слой отделили, промывали водой (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,23 мин; MS m/z 410,0 = [M+H]⁺ (93% @ 215 нм)

Стадия _____ 2:

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-

(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

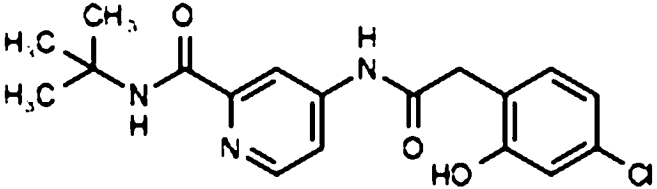
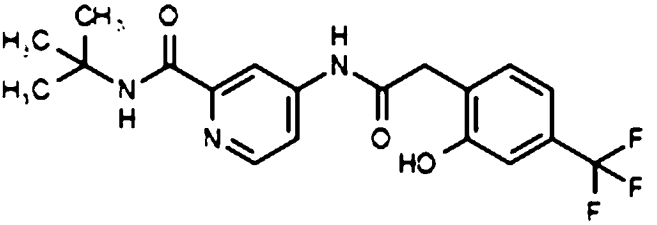
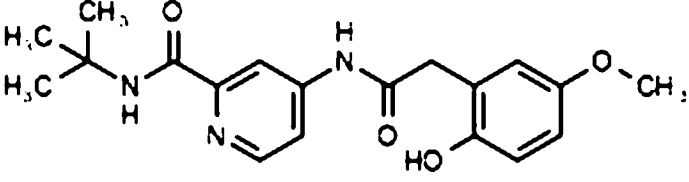
Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-4-[[2-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 2) аналогично Примеру 3, стадии 3.

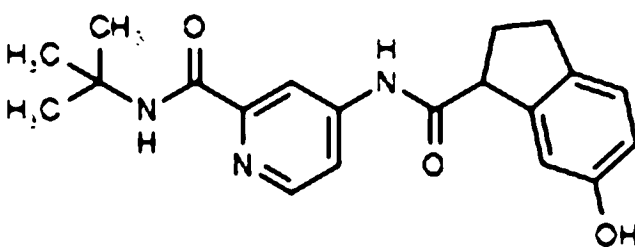
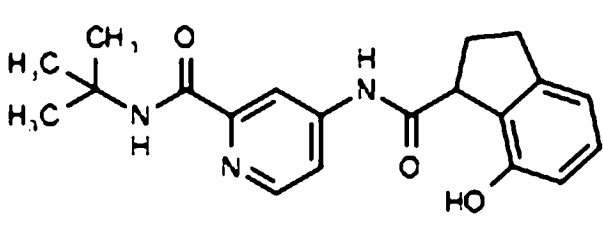
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,32-9,82 (м, 2H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

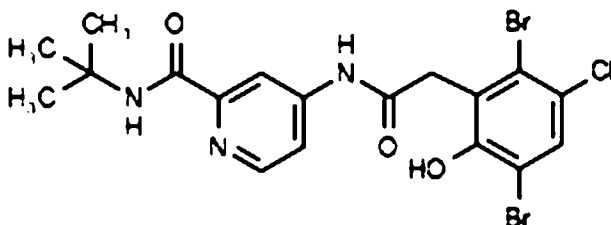
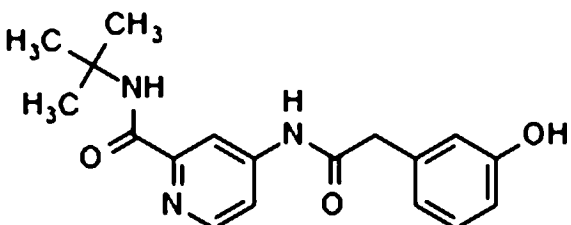
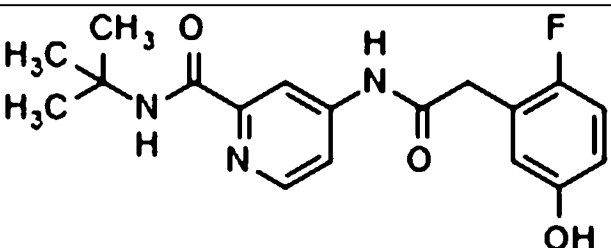
ЖХ-МС (Способ A): Rt 3,41 мин; MS m/z 396,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

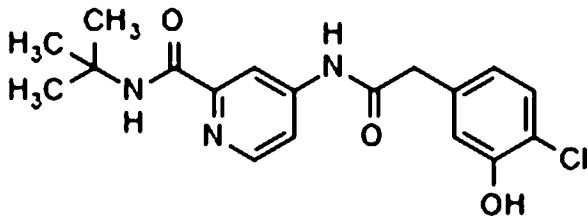
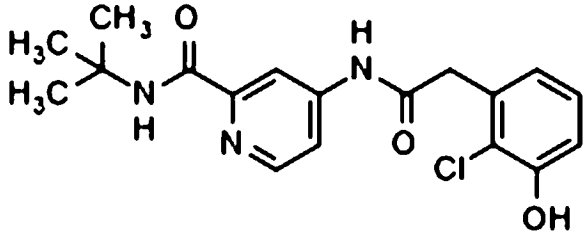
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 3b) получали аналогично Примеру 3.5b, стадий 1 и 2, заменяя 2-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (стадия 1) соответствующей коммерчески доступной кислотой.

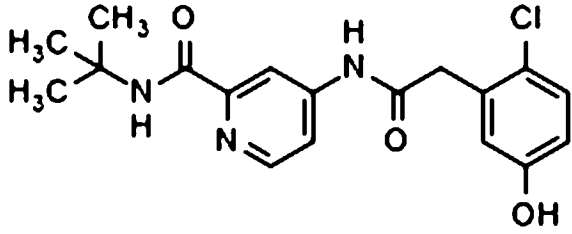
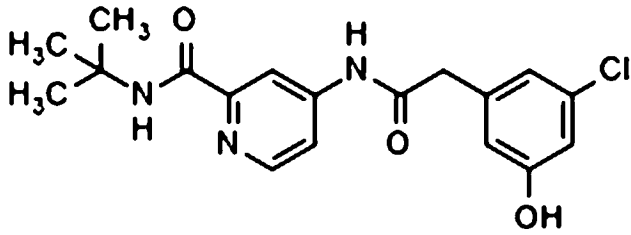
Таблица 3b

Пример	Структура и наименование	1H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]+,
3.6b	 <p data-bbox="352 723 932 869">N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1070 371 1430 790">1H ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ 8,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,84-6,77 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).</p> <p data-bbox="1070 808 1430 1014">ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,33 мин; МС m/z 362,1/364,1 = [M+H]+ (98% @ 215 нм)</p>
3.7b	 <p data-bbox="352 1402 1023 1547">N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1070 1037 1430 1507">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,81 (уш. с, 1H), 10,30 (уш. с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,16-7,00 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 1,40 (с, 9H)</p> <p data-bbox="1070 1525 1430 1671">ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,44 мин; МС m/z 396,2 = [M+H]+ (100% @ 215 нм)</p>
3.8b	 <p data-bbox="352 1910 919 2056">N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1070 1702 1430 2069">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,64 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,71 (д,</p>

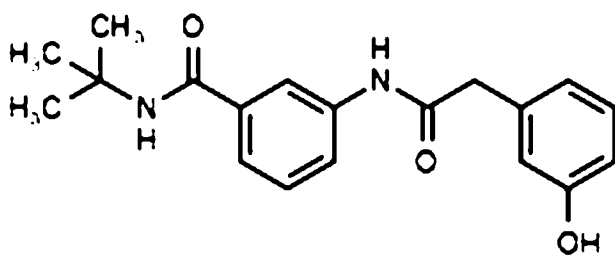
		<p>J=8,7 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,87 мин; МС m/z 358,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
3.9b	 <p>N-трет-Бутил-4-[(6-гидроксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,83 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,73 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 4,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,83-2,73 (м, 1H), 2,39-2,23 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,00 мин; МС m/z 354,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
3.10b	 <p>N-трет-Бутил-4-[(7-гидроксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,64 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,72 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=8,6, 5,3 Гц, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,36-2,29 (м, 1H),</p>

		2,25-2,17 (м, 1H), 1,41 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,26 мин; МС m/z 354,2 = [M+H] ⁺ (96% @ 215 нм)
3.11b	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2,5-дибром-3-хлор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,93 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,79 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,84 мин; МС m/z 518,0/520,0/522,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
3.12b	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,76-6,72 (м, 2H), 6,68-6,62 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,68 мин; МС m/z 328,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм).</p>
3.13b	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фтор-5-</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,97 (т,</p>

	гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид	J=9,2 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=6,2, 3,0 Гц, 1H), 6,65 (ддд, J=8,8, 4,0, 3,2 Гц, 1H), 3,70 (с, 2H), 1,40 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,74 мин; МС m/z 346,2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)
3.14b	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,01 мин; МС m/z 362,2/364,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
3.15b	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (с, 1H), 10,10 (уш. с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt</p>

		2,97 мин; МС m/z 362,2/364,2= [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)
3.16b	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-5- гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2- карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,98 мин; МС m/z 362,2/364,2= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
3.17b	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлор-5- гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2- карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 9,96 (уш. с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,83 (т, J=1,6 Гц, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,12 мин; МС m/z 362,2/364,2= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

Пример 4**N-трет-Бутил-3-[[2-(3-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид**



Смесь, содержащую 3-амино-N-трет-бутилбензамид гидрохлорид (Пример 2, стадия 1b) (50 мг, 0,22 ммоль), EDCI (50 мг, 0,26 ммоль), HOAt (36 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,09 мл, 0,52 ммоль) в ДХМ (1,25 мл), обрабатывали 2-(3-гидроксифенил)уксусной кислотой (33 мг, 0,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические вещества пропускали через фазовый сепаратор PTFE и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования), и фракции продукта концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

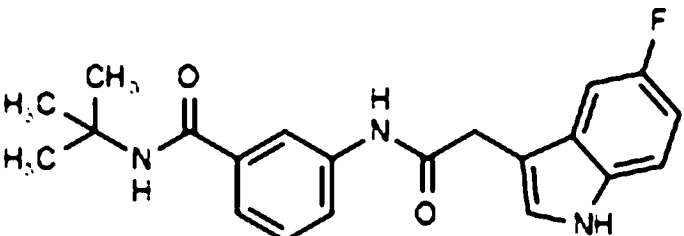
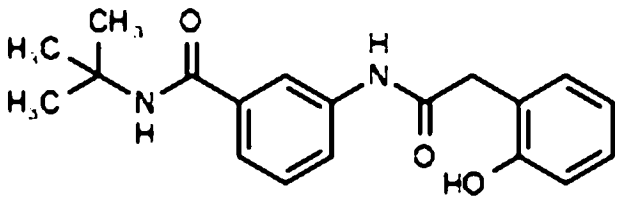
¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7,90 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,69 (ддд, J=8,0, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,39 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 6,87-6,81 (м, 2H), 6,73-6,68 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

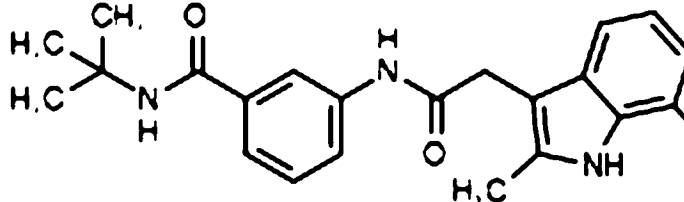
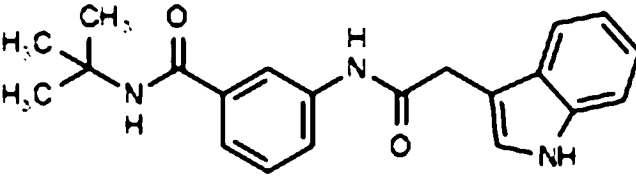
ЖХ-МС (Способ В): Rt 2,56 мин; МС m/z 344,3 = [M+NH₃]⁺ (99% @ 215 нм)

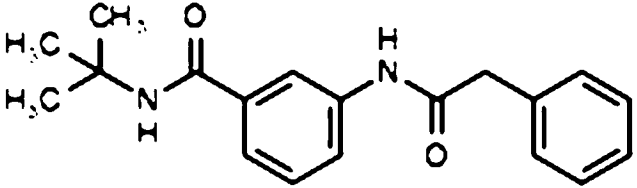
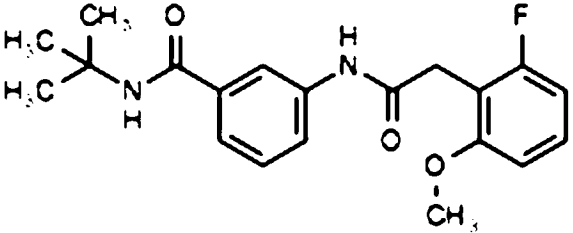
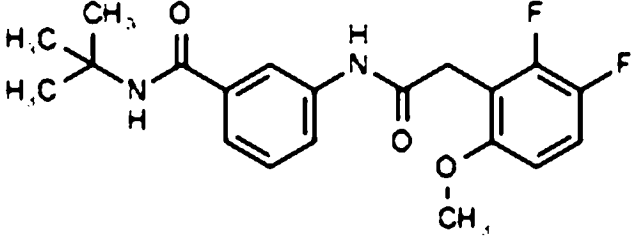
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 4) получали аналогично Примеру 4, заменяя 2-(3-гидроксифенил)уксусную кислоту соответствующей коммерчески доступной кислотой.

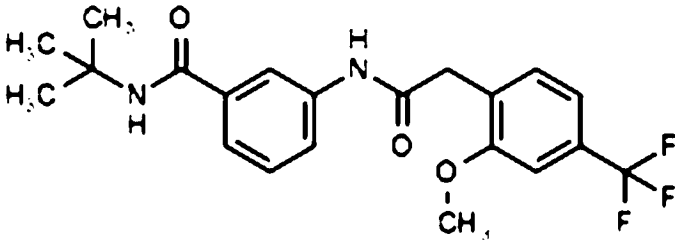
Таблица 4

Пример	Структура и наименование	¹ H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H] ⁺ ,
4.1	<p>N-трет-Бутил-3-[[2-(1H-индазол-3-ил)ацетил]амино]бензамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 10,12 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,83-7,75 (м, 3H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 1,46 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt

		2,64 мин; МС m/z 351,2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)
4.2	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,67 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,61-7,57 (м, 2H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,22 (дд, J=9,5, 2,1 Гц, 2H), 6,98 (тд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 1,44 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,97 мин; МС m/z 368,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
4.3	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7,86 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,89-6,75 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 1,44 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,72 мин; МС m/z 327,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

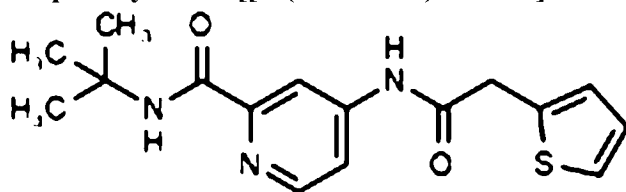
4.4	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,35 (с, 1H), 7,71 (ддд, J=8,0, 2,0, 1,1 Гц, 1H), 7,54 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,35 (дт, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (тд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 6,90 (ддд, J=11,0, 7,9, 0,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,43 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,15 мин; МС m/z 382,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
4.5	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,91 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 7,89 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 (дт, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,07 (тд, J=8,0, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 6,98 (тд, J=7,5, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,91 мин; МС m/z 350,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

4.6	 <p>N-трет-Бутил-3-[(2-фенилацетил)амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,72 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 3H), 7,38-7,31 (м, 4H), 7,13 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,76 (с, 2H), 1,45 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,96 мин; МС m/z 311,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
4.7	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(2-фтор-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,24 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,80 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,01 мин; МС m/z 359,1 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
4.8	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,75 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (к, J=9,2 Гц, 1H), 6,65 (ддд, J=9,2, 3,4, 2,0 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H),</p>

		3,90 (с, 3H), 3,79 (д, J=1,6 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,19 мин; МС m/z 377,3 = [M+H] ⁺ (98% @ 215 нм)
4.9	 <p>N-трет-Бутил-3-[[2-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамид</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,24 (с, 1H), 7,90 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,44 (дд, J=14,6, 7,8 Гц, 2H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,45 мин; МС m/z 409,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

Пример 5

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-тиенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Раствор 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) (50 мг, 0,26 ммоль), 2-(2-тиенил)уксусной кислоты (37 мг, 0,26 ммоль) и ТЕА (0,09 мл, 0,52 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) обрабатывали 50% ТЗР® раствором в EtOAc (617 мкл, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 1 часа. Полученную смесь разбавили EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). Органическую порцию отделили и концентрировали *in vacuo*. Очистка препаративной ВЭЖХ (кислый рН, стандартный метод элюирования) и, лиофильная сушка фракций продукта дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

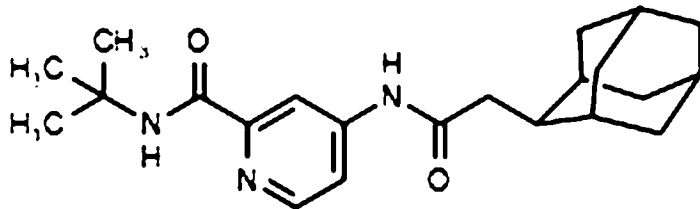
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,80 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0

Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=5,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,03-6,94 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 1,40 (с, 9H)

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,19 мин; МС m/z 318,2 = $[M+H]^+$ (99% @ 215 нм).

Пример 5,1

4-[[2-(2-Адамантил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид



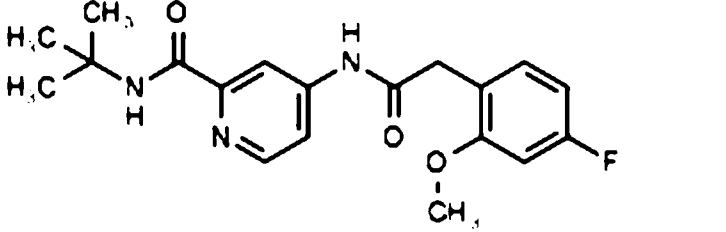
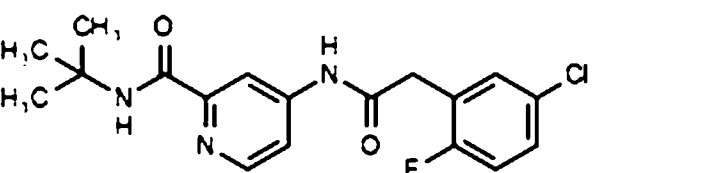
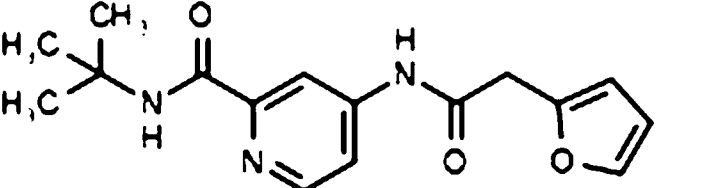
Раствор 2-(2-адамантил)уксусной кислоты (40 мг, 0,21 ммоль) в тионилхлориде (160 мкл, 1,82 ммоль) нагревали при 70°C в течение 30 минут. Избыток тионилхлорида удалили *in vacuo* (азеотропная сушка с ДХМ), и остаток обрабатывали смесью 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) (40 мг, 0,21 ммоль) и DIPEA (43 мкл, 0,25 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разделяли между водой (5 мл) и ДХМ (5 мл). Фазы отделили через фритту PTFE-сепаратора, и органический слой концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, стандартный метод элюирования), и фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества.

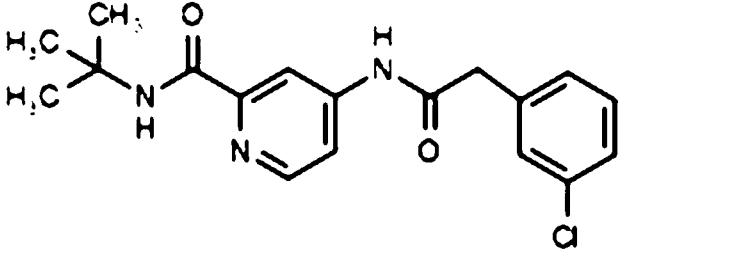
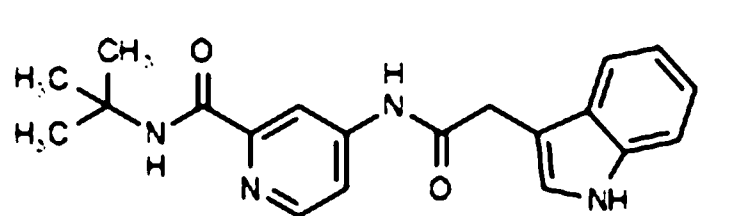
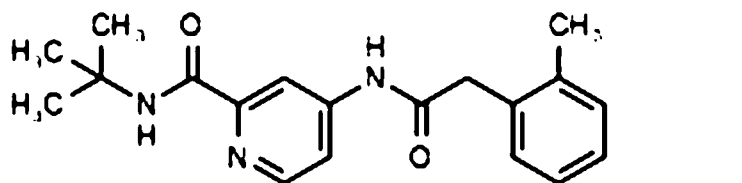
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,50 (с, 1H), 8,42 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,79 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 2,54-2,51 (м, 2H), 2,27-2,19 (м, 1H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,87-1,83 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 3H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,71-1,65 (м, 4H), 1,54-1,49 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

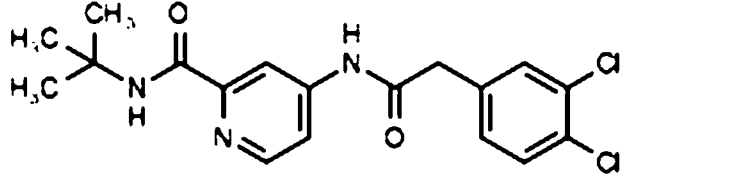
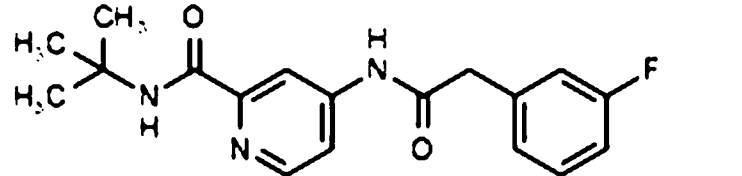
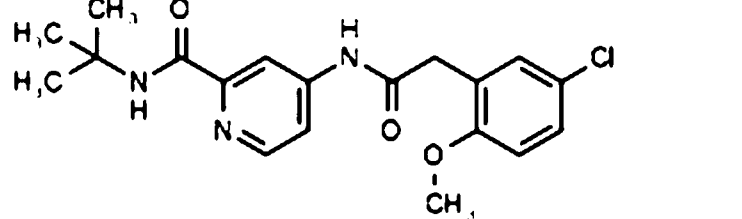
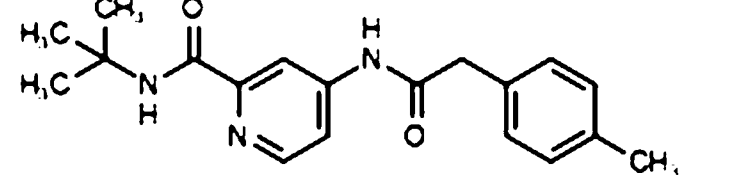
ЖХ-МС (Способ А): Rt 4,29 мин; МС m/z 370,3 = $[M+H]^+$ (100% @ 215 нм)

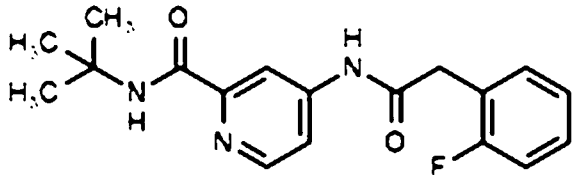
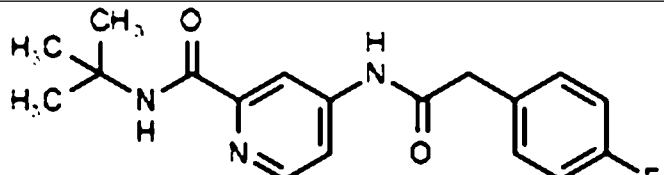
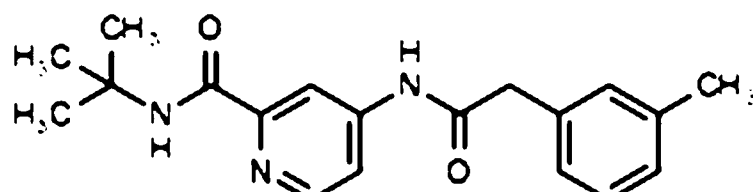
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 5) получали аналогично как Примеру 5 (используя ТЗР®), так и Примеру 5.1 (используя тионилхлорид) из 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) и соответствующей коммерчески доступной кислоты.

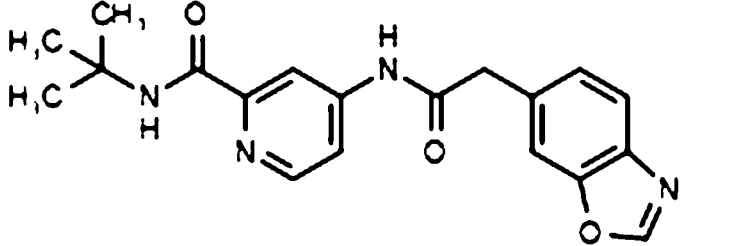
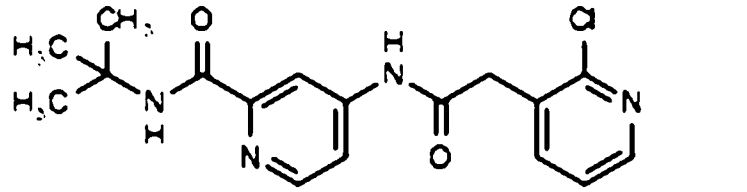
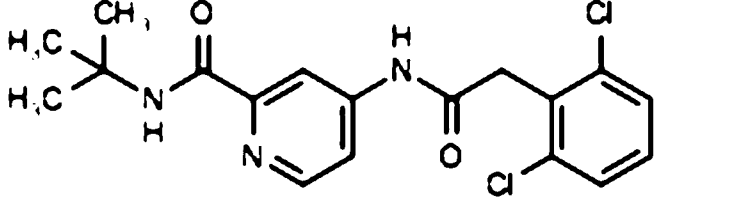
Таблица 5

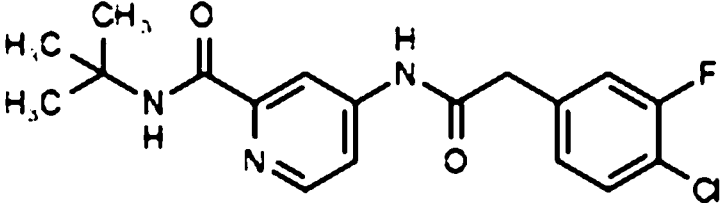
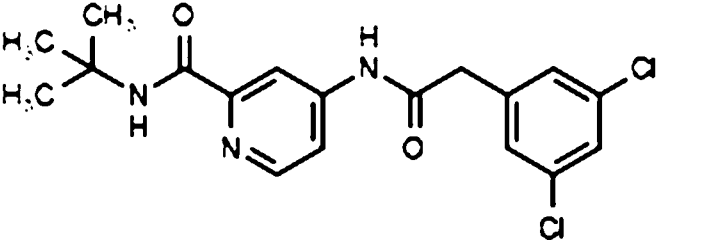
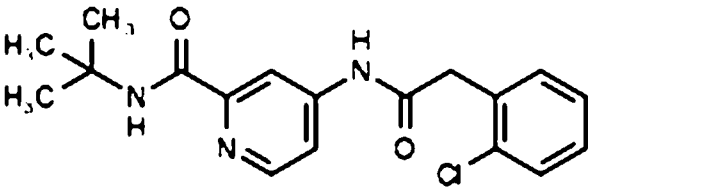
При мер	Структура и наименование	Активиру ющий реагент	1H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H] ⁺ ,
5.2	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	Тионилхло рид	<p>1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,39 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 8,01-7,93 (м, 2H), 7,55 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,9, 6,5 Гц, 1H), 6,74-6,67 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,31 мин; МС m/z 360,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
5.3	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	Тионилхло рид	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,84 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=6,4, 2,7 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J=8,7, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,61 мин; МС m/z 364,2/366,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
5.4	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фурил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,77 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 6,41 (дд, J=3,1, 1,9 Гц, 1H), 6,36-6,24 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,97 мин; МС m/z 302,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

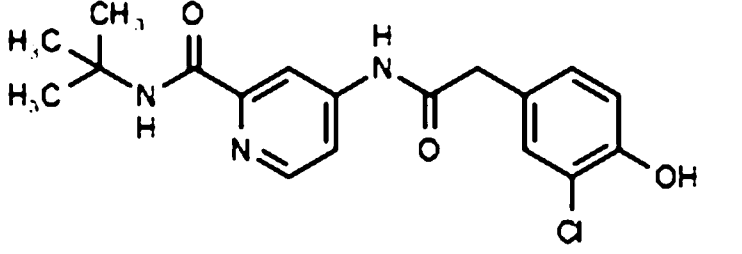
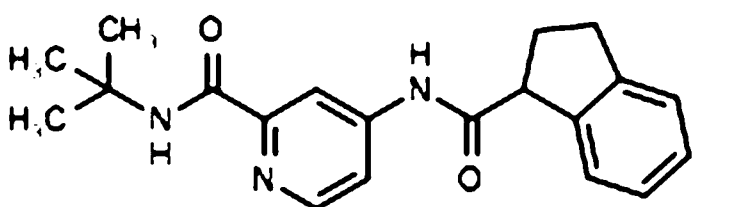
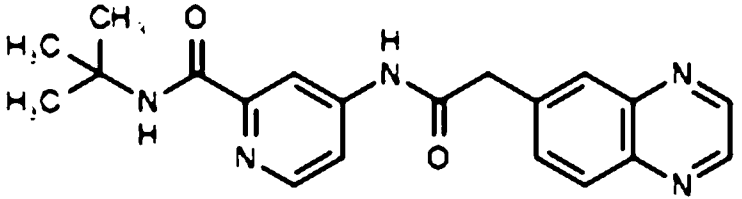
5.5	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,43-7,41 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 1,39 (с, 9H)</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,60 мин; МС m/z 346,2, 348,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
5.6	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(1H-индол-3-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,95 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,19 мин; МС m/z 351,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
5.7	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(о-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,76 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 3H), 3,75 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,46 мин; МС m/z 326,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

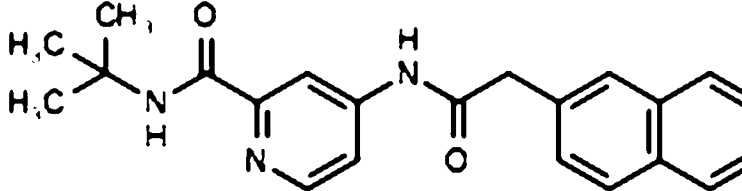
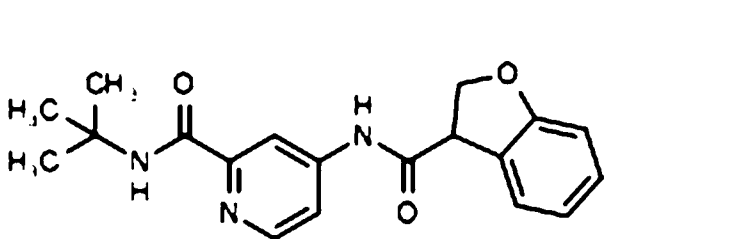
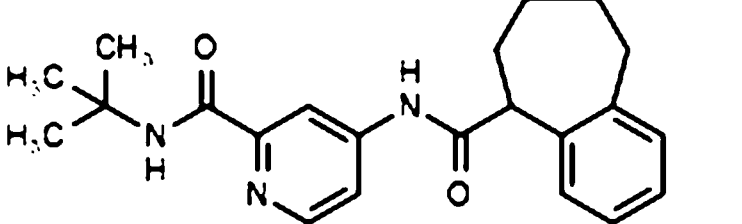
5.8	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(3,4-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 9,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,61 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 2,20 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,86 мин; МС m/z 380,1/ 382,1/ 384,1 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
5.9	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,79 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,39 мин; МС m/z 330,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
5.10	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	Тионилхлорид	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,03-6,99 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,61 мин; МС m/z 376,2/378,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
5.11	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,14 (д, J=7,9 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).</p>

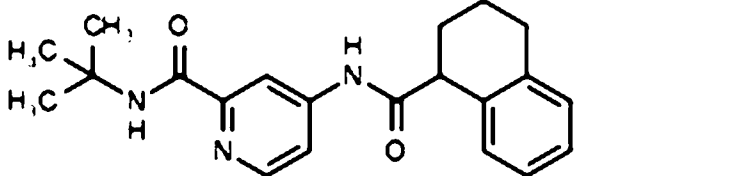
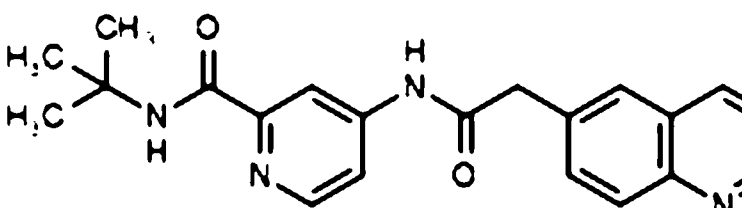
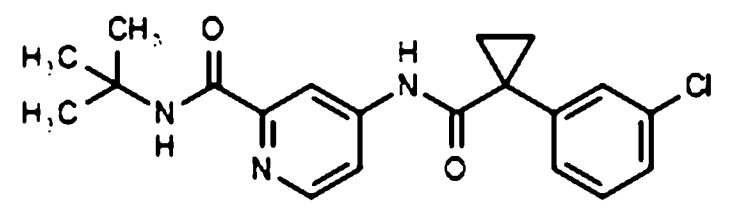
	N-трет-Бутил-4-[[2-(п-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид		ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,52 мин; МС m/z 326,2 = [M+H] ⁺ (98% @ 215 нм)
5.12	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,36 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (тдд, J=7,4, 5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,16 (тд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,10 (ддд, J=9,5, 8,3, 1,0 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,30 мин; МС m/z 330,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
5.13	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,7, 5,4 Гц, 2H), 7,10-7,01 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,34 мин; МС m/z 330,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
5.14	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(м-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,58 мин; МС m/z 326,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

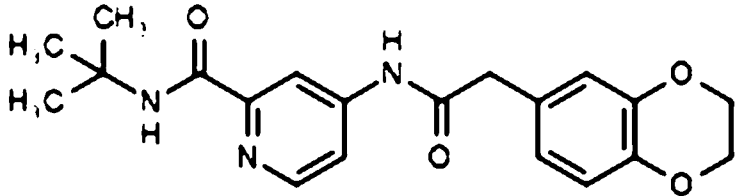
5.15	 <p>4-[[2-(1,3-Бензоксазол-6-ил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,46 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,82 мин; МС m/z 353,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
5.16	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,89 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,90 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,76 мин; МС m/z 347,1, 349,1 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
5.17	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,95 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,78 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,40-7,32 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,66 мин; МС m/z 380,1/ 382,1/ 384,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

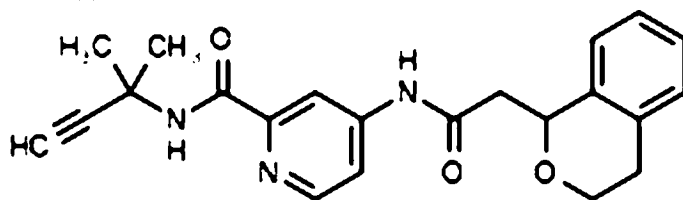
5.18	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,55 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=10,5, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,67 мин; МС m/z 364,1/ 366,1 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
5.19	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(3,5-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,52 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,9 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,99 мин; МС m/z 380,1 /382,1 /384,1 = [M+H]⁺ (94% @ 215 нм)</p>
5.20	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,44 мин; МС m/z 346,1/348,1 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

5.21	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлор-4-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,03 мин; МС m/z 362,1/ 364,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
5.22	 <p>N-трет-Бутил-4-(индан-1-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид</p>	Тионилхлорид	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=19,3, 7,3 Гц, 2H), 7,20 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,16 (т, J=7,3 Гц, 1H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,39-2,27 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,58 мин; МС m/z 338,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
5.23	 <p>N-трет-Бутил-4-[(2-хиноксалин-6-илацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,89 (с, 1H), 8,96-8,91 (м, 2H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,09-8,06 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,87-7,81 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,66 мин; МС m/z 364,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

5.24	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2-нафтил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,92-7,86 (м, 3H), 7,86-7,84 (м, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,54-7,45 (м, 3H), 3,90 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,74 мин; МС m/z 362,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
5.25	 <p>N-трет-Бутил-4-(2,3-дигидробензофуран-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,85 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,85 (дд, J=9,0, 6,0 Гц, 1H), 4,70 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=9,3, 6,0 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,32 мин; МС m/z 340,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
5.26	 <p>N-трет-Бутил-4-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,62 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (дтд, J=14,9, 7,3, 1,6 Гц, 2H), 7,00-6,97 (м, 1H), 4,06-4,01 (м, 1H), 2,93-2,80 (м, 2H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,91-1,63 (м, 4H), 1,43-1,32 (м, 10H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 4,09 мин; МС m/z 366,2 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)</p>

5.27	 <p>N-трет-Бутил-4-(тетралин-1-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,79 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,85 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,17-7,06 (м, 4H), 3,92 (т, J=6,6 Гц, 1H), 2,84-2,69 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,73 мин; МС m/z 352,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
5.29	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,87 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,98 мин; МС m/z 363,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
5.31	 <p>N-трет-бутил-4-[[1-(3-хлорфенил)циклопропанкарбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,41 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,40 (дд, J=5,2, 2,7 Гц, 2H), 7,37 (ддт, J=6,7, 4,4, 2,5 Гц, 1H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,28-1,22 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 4,01 мин; МС m/z 372,2/374,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

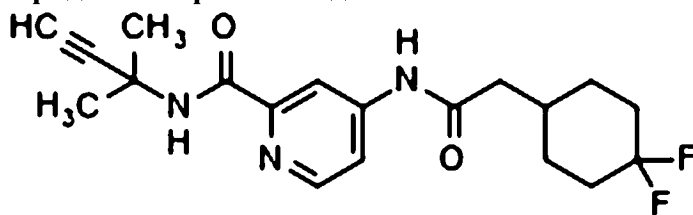
5.32	 <p data-bbox="300 416 1032 504">N-трет-Бутил-4-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	Тионилхло рид	<p data-bbox="1249 172 2074 376">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,67 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,83 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 4,21 (с, 4H), 3,57 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).</p> <p data-bbox="1249 395 2074 483">ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,23 мин; МС m/z 370,3/371,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
------	---	------------------	---

Пример 5,33**N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[(2-изохроман-1-илацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид**

Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и 2-изохроман-1-илуксусной кислоты аналогично Примеру 5.1

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,60 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (тдд, J=12,4, 9,2, 5,5 Гц, 4H), 5,19 (дд, J=10,0, 3,1 Гц, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,72 (ддд, J=11,4, 9,0, 4,1 Гц, 1H), 3,21 (с, 1H), 3,09 (дд, J=14,6, 3,4 Гц, 1H), 2,92-2,84 (м, 1H), 2,75-2,67 (м, 2H), 1,65 (с, 6H).

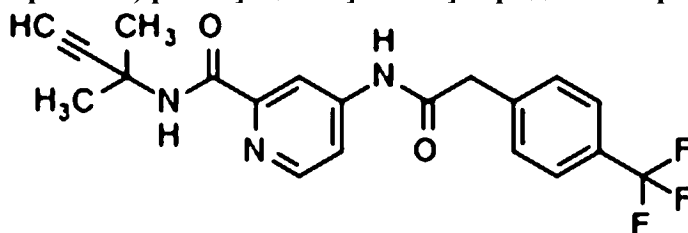
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,22 мин; МС m/z 378,3= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 5,34**4-[[2-(4,4-Дифторциклогексил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид**

Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и 2-(4,4-дифторциклогексил)уксусной кислоты аналогично Примеру 5.1

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,52 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,34 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,05-1,90 (м, 3H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 3H), 1,64 (с, 6H), 1,32-1,18 (м, 2H).

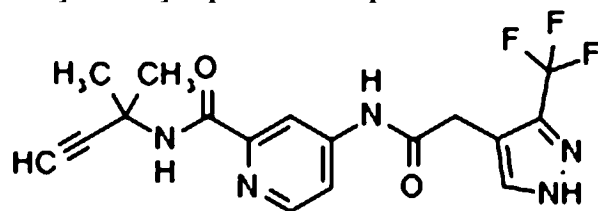
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,26 мин; МС m/z 364,3= [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 5.35**N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид**

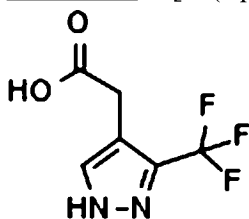
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 78, стадия 1) и 2-[4-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты аналогично Примеру 5

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,20 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,53 мин; МС m/z 390,2= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 5,36**N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид**

Стадия 1: 2-[3-(Трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]уксусная кислота



Йодную кислоту (278 мг, 1,22 ммоль) прибавляли к MeCN (4,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К данному раствору прибавляли 2-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]этанол (100 мг, 0,56 ммоль) в MeCN (0,93 мл), и данную смесь охлаждали до 0 °С. Прибавляли хлорхромат пиридиния (8 мг, 0,04 ммоль), и смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 90 часов. Полученную смесь разбавили избытком воды, подкисляли 3М серной кислотой и погасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Через 3 дня смесь отфильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,44 (с, 1H), 12,38 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 3,53 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,77 мин; МС m/z 195,0= [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)

Стадия 2: N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

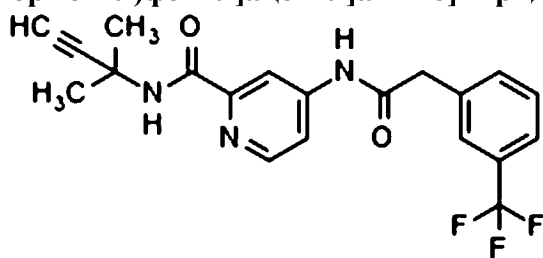
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 78, стадия 1) и 2-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]уксусной кислоты (стадия 1) аналогично Примеру 5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,50 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,69 мин; МС m/z 380,2= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 5.37

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



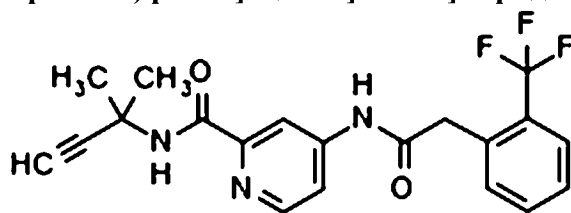
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 78, стадия 1) и 2-[3-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты аналогично Примеру 5.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,51 мин; МС m/z 390,2= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 5.38

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



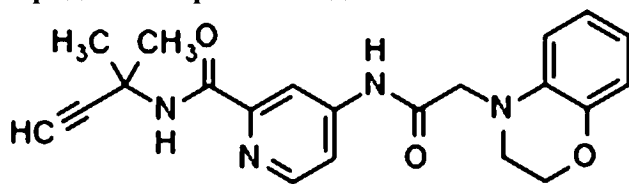
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 78, стадия 1) и 2-[2-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты аналогично Примеру 5.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=18,5, 7,7 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,53 мин; МС m/z 390,2= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 5,39

4-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид



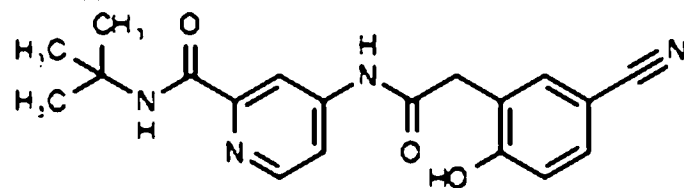
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и 2-(2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-4-ил)уксусной кислоты аналогично Примеру 5.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,74-6,67 (м, 2H), 6,59-6,52 (м, 2H), 4,26-4,21 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,52-3,47 (м, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

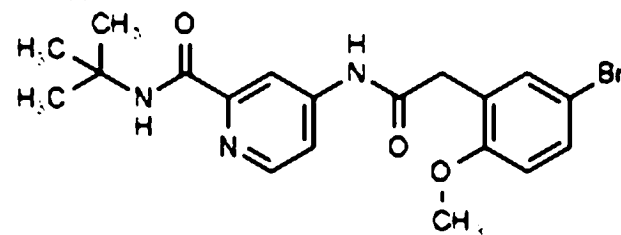
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,32 мин; МС m/z 379,2= [M+H]⁺ (90% @ 215 нм)

Пример 6

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 4-[[2-(5-Бром-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид



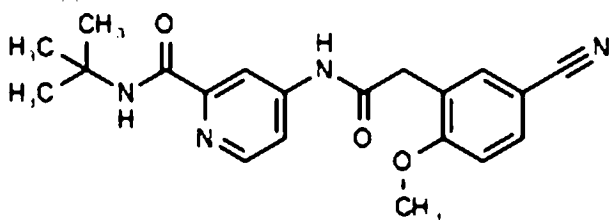
2-(5-Бром-2-метоксифенил)уксусную кислоту (348 мг, 1,42 ммоль) в тионилхлориде (1,25 мл, 14,2 ммоль) перемешивали при 70°C в инертной атмосфере в течение 1 часа. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме* (подвергая азеотропной перегонке с толуолом и ДХМ). Сухой хлорангидрид кислоты растворили в безводном ДХМ (10 мл) и прибавляли по каплям к раствору 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) (274 мг, 1,42 ммоль) и DIPEA (0,5 мл, 2,84 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при комнатной температуре. Через 1 час смесь разбавили ДХМ (25 мл) и промывали водой (2×25 мл). Органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Полученное неочищенное масло очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане. Колонку промывали метанолом, и элюент собирали

и концентрировали *в вакууме* с получением бежевого твердого вещества. Твердое вещество повторно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH в ДХМ, и фракции продукта концентрировали *в вакууме* и сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 2 часов с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,01-6,92 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,62 мин; МС m/z 420,2, 422,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-циано-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

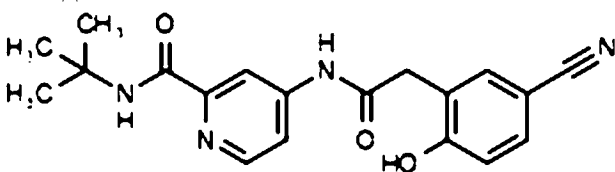


Раствор 4-[[2-(5-бром-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (75 мг, 0,18 ммоль) в ДМФА (2 мл) дегазировали азотом в течение 5 минут до прибавления тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (21 мг, 0,02 ммоль). Смесь продували азотом в течение дополнительных 5 минут, затем обрабатывали цианида цинка (27 мг, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Прибавляли дополнительную порцию цианида цинка (27 мг, 0,23 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (21 мг, 0,02 ммоль), смесь продували азотом и перемешивание продолжили при 100°C в течение дополнительных 24 часов. Смесь разбавили EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл), водным NaHCO₃ (насыщ.) (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали *в вакууме* и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,40 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (уш. с, 1H), 8,20 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,63 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,13 мин; МС m/z 367,1 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)

Стадия 3: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



К раствору N-трет-бутил-4-[[2-(5-циано-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-

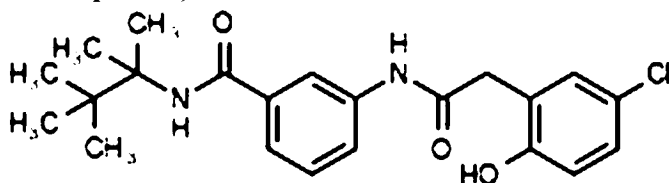
карбоксиамида (стадия 2) (20 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) прибавляли 1М ВВГ₃ в ДХМ (164 мкл, 0,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 2 часов. Прибавляли дополнительную порцию 1М ВВГ₃ в ДХМ (164 мкл, 0,16 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 часов. Прибавляли дополнительную порцию 1М ВВГ₃ в ДХМ (164 мкл, 0,16 ммоль), и смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали водой (2×20 мл). Органическую порцию сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазной хроматографией, элюируя 0-100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислотой. Фракции продукта подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (уш. с, 1H), 10,75 (с, 1H), 10,90-10,60 (м, 2H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

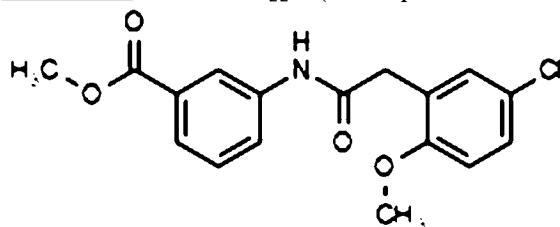
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,84 мин; МС m/z 353,3 = [M+H]⁺ (94% @ 215 нм)

Пример 7

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2,2-тетраметилпропил)бензамид



Стадия 1: Метил-3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензоат



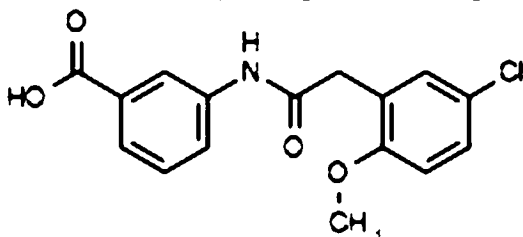
Раствор 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (1200 мг, 5,98 ммоль), EDCI (1376 мг, 7,18 ммоль), HOAt (814 мг, 5,98 ммоль), DIPEA (2,61 мл, 14,95 ммоль) и метил-3-аминбензоата (904 мг, 5,98 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавили водой (35 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические порции промывали водой (2×40 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 10-70% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,32 (с, 1H), 8,29 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,82 (ддд, J=8,1, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,63 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,05-6,95

(м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,66 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,21 мин; МС m/z 334,1/ 336,1 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)

Стадия 2: 3-[[2-(5-Хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензойная кислота

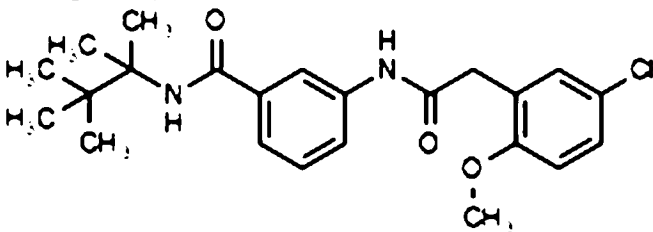


2 М LiОН (7,71 мл, 15,42 ммоль) прибавляли к раствору метил-3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензоата (стадия 1) (1751 мг, 5,14 ммоль) в ТГФ (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, разбавили водой (8 мл) и подкисляли до рН 2 с помощью водной 2М НСl. Образовался осадок, который собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (2×20 мл). Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 40°С в течение 3 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,32 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,87-7,74 (м, 1H), 7,61 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,66 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,07 мин; МС m/z 320,1/ 322,1 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 3: 3-[[2-(5-Хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2,2-тетраметилпропил)бензамид



Раствор 3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензойной кислоты (стадия 2) (70 мг, 0,22 ммоль), EDCI (50 мг, 0,26 ммоль), HOAt (36 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,11 мл, 0,66 ммоль) и 2,3,3-триметилбутан-2-амин гидрохлорида (33 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (5 мл) и водой (5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (5 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (5 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования), и фракции продукта концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,19 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74 (дт, J=6,8, 2,1 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,02-6,98 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,65 (с, 2H),

1,39 (с, 6H), 0,97 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,32 мин; МС m/z 417,2/ 419,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Стадия _____ 4: 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2,2-тетраметилпропил)бензамид

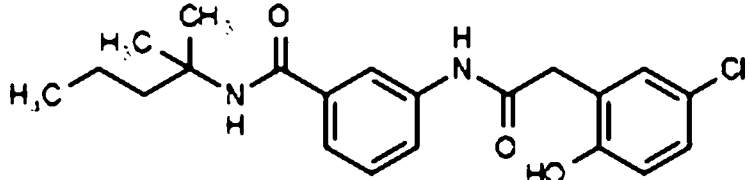
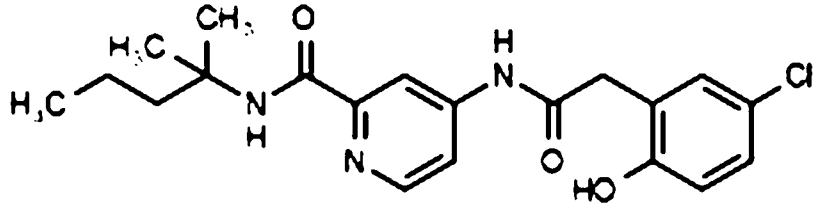
К охлажденному (0 °С) раствору 3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2,2-тетраметилпропил)бензамида (стадия 3) (53 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) прибавляли 1М ВВг₃ в ДХМ (0,38 мл, 0,38 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разбавили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×8 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования), и фракции продукта концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с металлическим оттенком.

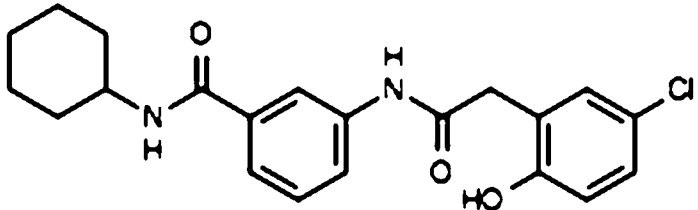
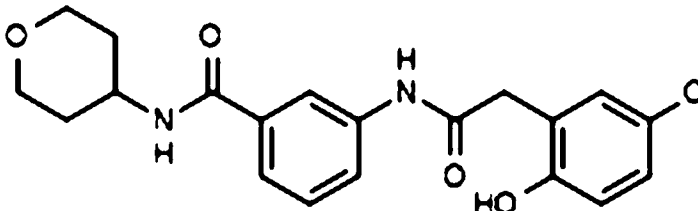
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,19 (с, 1H), 9,81 (уш. с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75 (дт, J=6,6, 2,2 Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,39 (с, 6H), 0,97 (с, 9H).

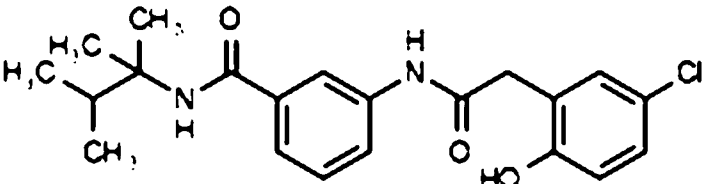
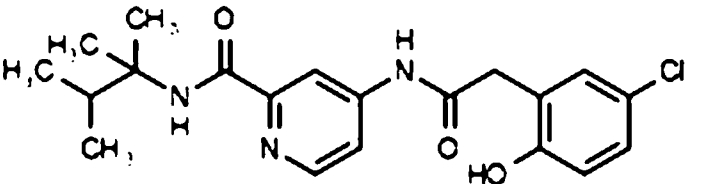
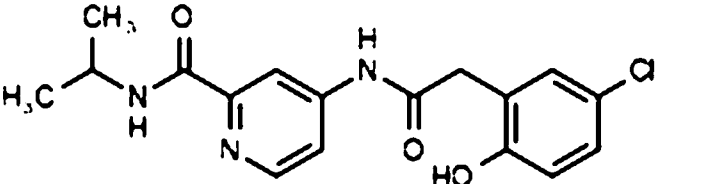
ЖХ-МС (Способ D): Rt 4,52 мин; МС m/z 403,2/ 405,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм).

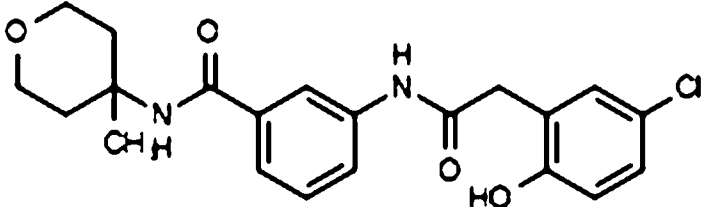
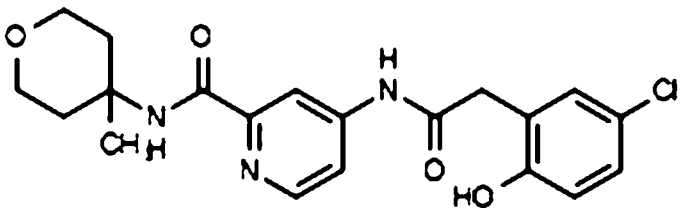
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 6) получали аналогично Примеру 7 из соответствующего аминоэфира и кислоты (стадия 1) и, заменяя 2,3,3-триметилбутан-2-амин гидрохлорид (стадия 3) соответствующим коммерчески доступным амином. Стадию амидной конденсации проводили с использованием либо (i) EDCI/НОAt/DIPEA, либо (ii) TBTU/TEA, либо (iii) T3P®/TEA

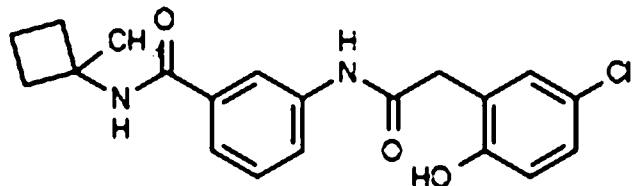
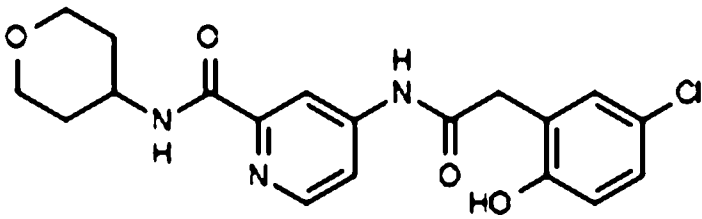
Таблица 6

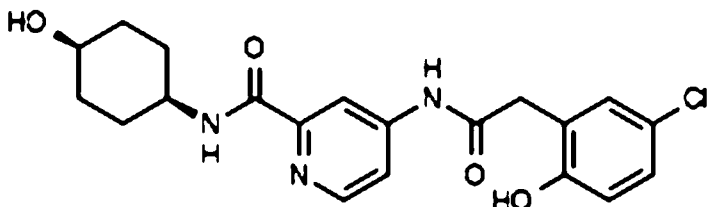
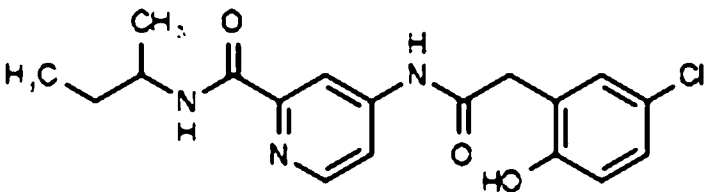
Пример	Структура и наименование	Конденсирующие агенты	1H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]+,
7.1	 <p data-bbox="353 644 1099 735">3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбутил)бензамид</p>	EDCI/HOAt/ DIPEA	<p data-bbox="1505 320 2078 735">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,19 (с, 1H), 9,74 (уш. с, 1H), 7,87 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,84-7,71 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,78-1,64 (м, 2H), 1,37-1,20 (м, 8H), 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H).</p> <p data-bbox="1505 762 2078 853">ЖХ-МС (Способ D): Rt 4,40 мин; МС m/z 389,2/ 391,2= [M+H]+ (98% @ 215 нм)</p>
7.2	 <p data-bbox="353 1209 1099 1300">4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбутил)пиридин-2-карбоксамид</p>	EDCI/HOAt/ DIPEA	<p data-bbox="1505 874 2078 1294">1H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ 10,69 (уш. с, 1H), 9,86 (уш. с, 1H), 8,44 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,80-1,63 (м, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,32-1,16 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,3 Гц, 3H).</p> <p data-bbox="1505 1321 2078 1412">ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,79 мин; МС m/z 390,2/392 = [M+H]+ (100% @ 215 нм)</p>

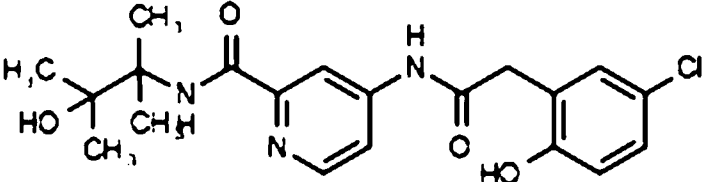
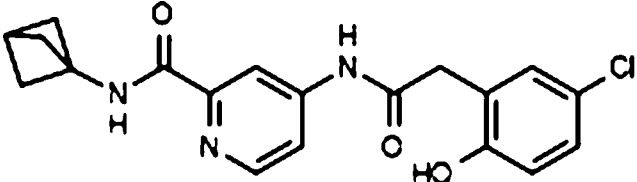
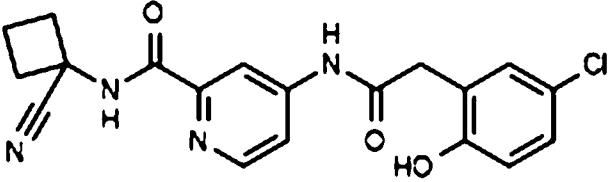
7.3	 <p>3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилбензамид</p>	EDCI/HOAt/ DIPEA	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,23 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,79-3,69 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,84-1,68 (м, 4H), 1,64-1,57 (м, 1H), 1,36-1,23 (м, 4H), 1,17-1,06 (м, 1H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,31 мин; МС m/z 387,2/ 389,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
7.4	 <p>3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илбензамид</p>	EDCI/HOAt/ DIPEA	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,22 (с, 1H), 9,80 (уш. с, 1H), 8,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,99 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,87-7,69 (м, 1H), 7,49 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,92-3,80 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,41-3,36 (м, 2H), 1,80-1,65 (м, 2H), 1,63-1,51 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,57 мин; МС m/z 389,2/ 391,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

7.5	 <p>3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2-триметилпропил)бензамид</p>	EDCI/НОAt/ DIPEA	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,19 (с, 1H), 9,80 (уш. с, 1H), 7,87 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,81-7,71 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,39 (дд, J=6,5, 1,3 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,27 (с, 6H), 0,85 (д, J=6,9 Гц, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,52 мин; МС m/z 389,3/ 391,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
7.6	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	EDCI/НОAt/ DIPEA	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (уш. с, 1H), 9,86 (уш. с, 1H), 8,44 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 2,36-2,28 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,74 мин; МС m/z 390,2/ 392,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
7.7	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-</p>	TBVTU/TEA	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (уш. с, 1H), 9,77 (уш. с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7</p>

	изопропилпиридин-2-карбоксамид		Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,16-4,03 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 1,18 (д, J=6,6 Гц, 6H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,89 мин; МС m/z 348,1/ 350,1 = [M+H] ⁺ (99% @ 215 нм)
7.8	 <p>3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)бензамид</p>	EDCI/HOAt/ DIPEA	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,21 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 7,99-7,84 (м, 1H), 7,80-7,60 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67-3,52 (м, 6H), 2,26-2,19 (м, 2H), 1,58-1,49 (м, 2H), 1,38 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,79 мин; МС m/z 403,2/ 405,2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)
7.9	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®/TEA	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,72 (уш. с, 1H), 9,74 (уш. с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,70-3,60 (м, 4H), 3,55-3,46 (м, 2H), 2,23-2,14 (м, 2H), 1,67-1,58 (м, 2H), 1,42 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,90 мин; МС m/z 404,2/ 406,2 = [M+H] ⁺ (96% @ 215 нм)

7.10	 <p>3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)бензамид</p>	EDCI/НОАт/ DIPEA	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,20 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,95 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,77-7,42 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,34-2,28 (м, 2H), 2,00-1,92 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,45 (с, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,15 мин; МС m/z 373,2/ 375,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
7.11	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид</p>	TBVTU/TEA	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (уш. с, 1H), 9,86 (уш. с, 1H), 8,58 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,75-1,61 (м, 4H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,57 мин; МС m/z 390,2/ 392,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

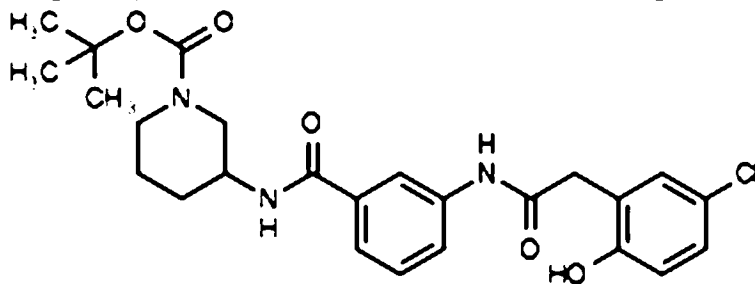
7.12	 <p>4-[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1s,4s)-4-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид</p>	EDCI/HOAt/ DIPEA	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,41 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,87-3,76 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 1,83-1,66 (м, 2H), 1,65-1,47 (м, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,45 мин; МС m/z 404,2/ 406,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
7.13	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-втор-бутилпиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®/TEA	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (уш. с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 1,64-1,44 (м, 2H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,84 (т, J=7,4 Гц, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,16 мин; МС m/z 362,1/ 364,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

7.14	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил)пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®/ТЕА	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 9,81 (уш. с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,16 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,01 мин; МС m/z 406,2/ 408,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
7.15	 <p>N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	ТЗР®/ТЕА	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (уш. с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,45 (с, 1H), 2,10 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,21 мин; МС m/z 372,1/ 374,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
7.16	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-</p>	*ТЗР®/ТЕА	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д,</p>

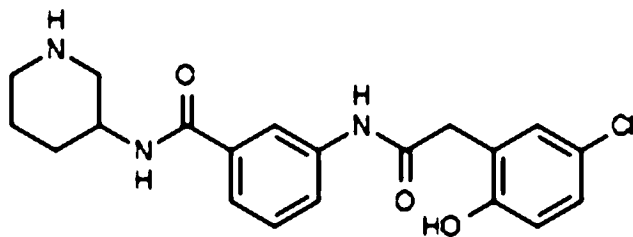
	цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид		J=8,6 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 2,69-2,62 (м, 2H), 2,59-2,53 (м, 2H), 2,11-1,93 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,89 мин; МС m/z 385,1/ 387,1= [M+H] ⁺ (95% @ 215 нм)
--	---------------------------------------	--	--

Пример 8

трет-Бутил-3-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1: 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-пиперидил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 7, заменяя 2,3,3-триметилбутан-2-амин гидрохлорид (стадия 3) трет-бутил-3-аминпиперидин-1-карбоксилатом.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,22 (с, 1H), 8,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,82-7,70 (м, 1H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,36 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,88-2,80 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,74-1,59 (м, 1H), 1,54-1,37 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,66 мин; МС m/z 388,2/ 390,2 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)

Стадия 2: трет-Бутил-3-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

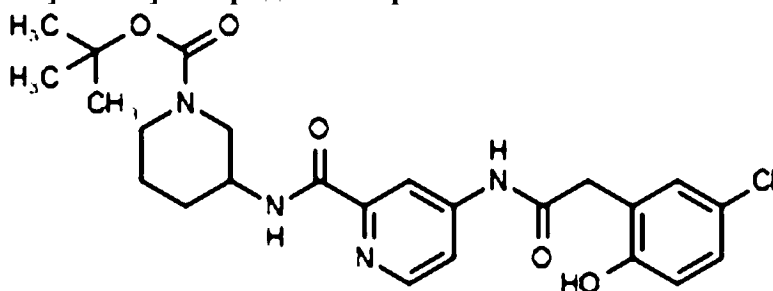
К раствору 3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-пиперидил)бензамида (стадия 1)(19 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) прибавляли ВОС-ангидрид (12 мг, 0,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Прибавляли дополнительную порцию ВОС-ангидрида (12 мг, 0,06 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительного часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и очистка неочищенного продукта хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане, дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого порошка с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,26 (уш. с, 1H), 9,81 (уш. с, 1H), 8,24 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,49 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,05-3,67 (м, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,03-2,70 (м, 2H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,60-1,46 (м, 1H), 1,45-1,31 (м, 10H).

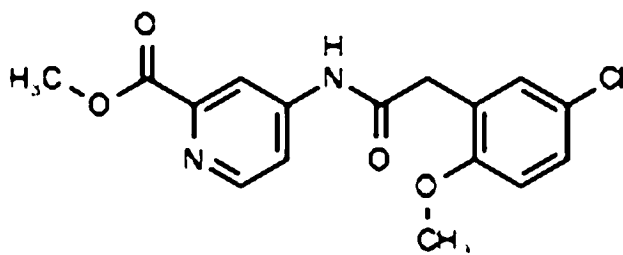
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,41 мин; МС m/z 488,3/ 490,4 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 8,1

трет-Бутил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1: Метил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилат

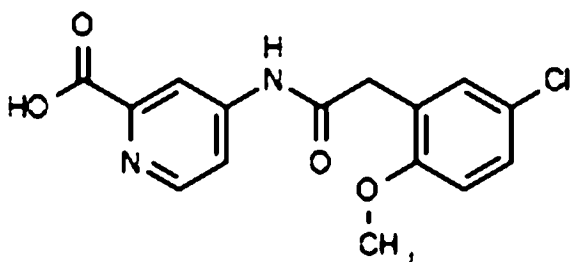


2-(5-Хлор-2-метоксифенил)уксусную кислоту (24,19 г, 120,59 ммоль) суспендировали в тионилхлориде (103,68 мл, 1427,48 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток затем растворили в ДХМ (135 мл) и повторно концентрировали. Полученное коричневое вязкое масла растворили в ДХМ (135 мл) и по каплям прибавляли к охлажденной (ледяная баня) суспензии метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата (17,9 г, 117,65 ммоль) и DIPEA (30,82 мл, 176,47 ммоль) в ДХМ (225 мл). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь разбавили водой (180 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Органическую порцию отделили, сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого стеклообразного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 2H), 7,02-6,99 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,71 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,04 мин; MS m/z 335,0/337,0 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(5-Хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота

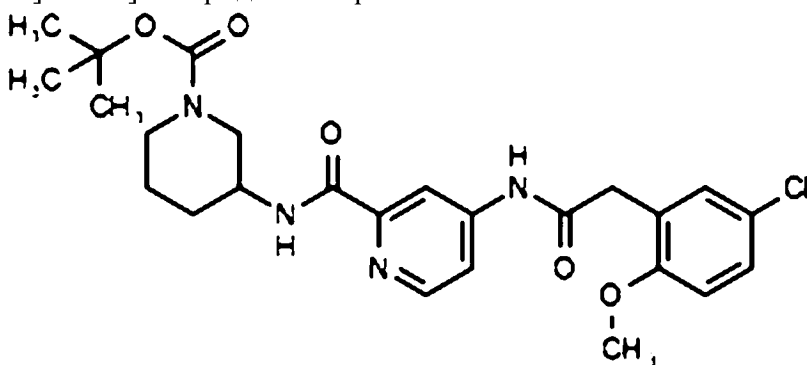


К раствору метил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилата (стадия 1) (95%, 38,09 г, 108,1 ммоль) в ТГФ (200 мл) прибавляли 2М водный раствор гидрата гидроксида лития (162,15 мл, 324,29 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Летучие органические фазы удалили *in vacuo* и водный остаток охлаждали (ледяная баня) и обрабатывали постепенным прибавлением 3М водной HCl (150 мл). Полученную суспензию отфильтровали, промывали водой (3×200 мл), диэтиловым эфиром (2×250 мл), сушили под вакуумом, а затем дополнительно сушили в высоком вакууме в печи при 40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,72 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,88 мин; MS m/z 320,9/ 323,0 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Стадия 3: трет-Бутил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



Раствор 4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 2) (70 мг, 0,22 ммоль), EDCI (50 мг, 0,26 ммоль), HOAt (36 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,08 мл, 0,44 ммоль) и трет-бутил 3-аминпиперидин-1-карбоксилата (27,2 мкл, 0,26 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (5 мл) и водой (5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (5 мл), и объединенные органические экстракты промывали водой (5 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (уш. с, 1H), 8,52 (уш. с, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,19 (уш. с, 1H), 7,87-7,79 (м, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,08-6,93 (м, 1H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,75 (с,

3H), 3,71 (с, 2H), 3,17-2,83 (м, 2H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,77-1,58 (м, 2H), 1,57-1,20 (м, 10H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,28 мин; МС m/z 503,3/505,2 = [M+H]⁺ (93% @ 215 нм)

Стадия 4 и 5: трет-Бутил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

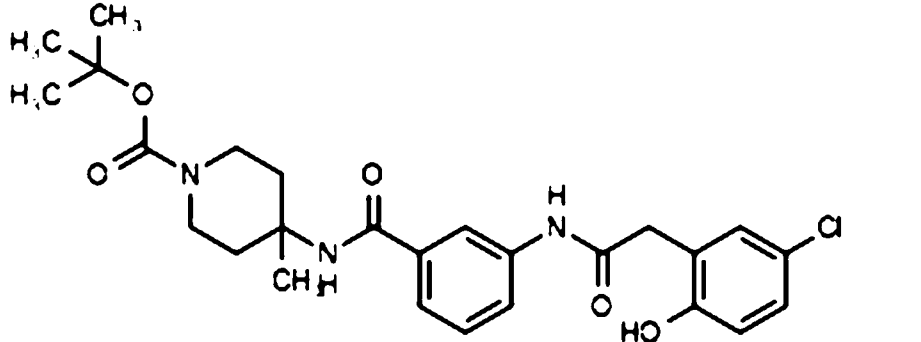
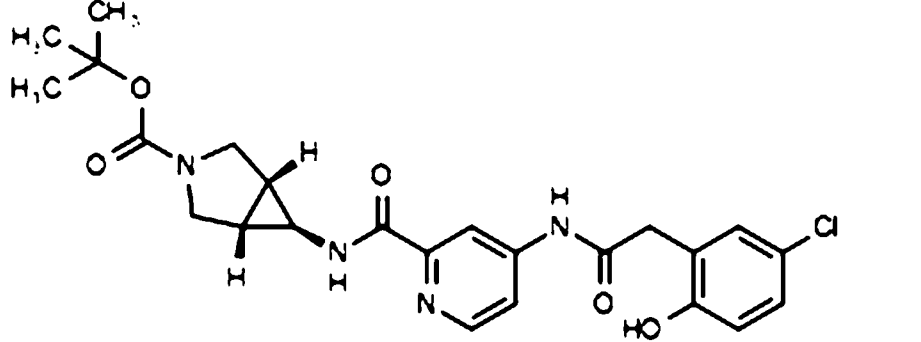
Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 8 из трет-бутил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (стадия 3).

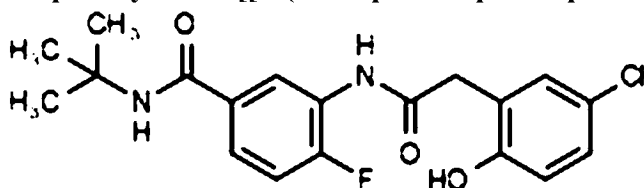
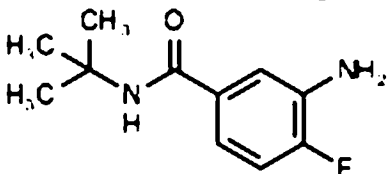
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (уш. с, 1H), 9,83 (уш. с, 1H), 8,61-8,40 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,90-3,76 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,11-2,80 (м, 1H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,75-1,57 (м, 2H), 1,45-1,27 (м, 10H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,51 мин; МС m/z 489,3/ 491,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Соединения следующих табличных примеров (Таблица 7) получали аналогично Примеру 8 из соответствующей арильной кислоты, заменяя трет-бутил 3-аминпиперидин-1-карбоксилат (Пример 8, стадия 1) соответствующим коммерчески доступным амином.

Таблица 7

Пример	Структура и наименование	1H ЯМР; Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]+,
8.2	 <p>трет-Бутил-4-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,20 (с, 1H), 9,81 (уш. с, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,66-3,54 (м, 4H), 3,08 (м, 2H), 2,29-2,21 (м, 2H), 1,45-1,36 (м, 11H), 1,35 (с, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,61 мин; МС m/z 524,2/ 526,2 = [M+Na]+ (99% @ 215 нм)</p>
8.3	 <p>трет-Бутил- (1r,5s,6s)-6-{4-[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]пиридин-2-амидо}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,74 (уш. с, 1H), 9,86 (уш. с, 1H), 8,85 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,52 (м, 2H), 2,54-2,52 (м, 1H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,44 мин; МС m/z 487,2/ 489,2 = [M+H]+ (99% @ 215 нм)</p>

Пример 9**N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-фтор-бензамид**Стадия 1: 3-Амино-N-трет-бутил-4-фторбензамид

К раствору 3-амино-4-фтор-бензойную кислоту (205 мг, 1,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) последовательно прибавляли 2-метилпропан-2-амин (306 мкл, 2,91 ммоль), DIPEA (0,92 мл, 5,29 ммоль) и NATU (553 мг, 1,46 ммоль), и данную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь промывали 2М HCl (5 мл) и насыщ. раствором NaHCO₃ (5 мл). Органическую фазу отделили, пропуская через гидрофобный стеклянный фильтр, и концентрировали *в вакууме*. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,25-7,19 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 2H), 5,82 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 1,45 (с, 9H).

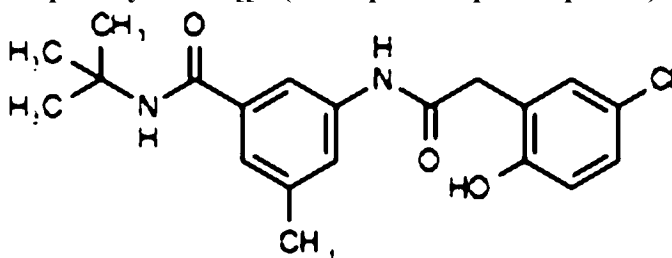
ЖХ-МС (Способ E): Rt 0,95 мин; MS m/z 211,1 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Стадия 2: N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-фторбензамид

Суспензию 3-амино-N-трет-бутил-4-фторбензамида (стадия 1) (105 мг, 0,5 ммоль) и 5-хлор-3H-бензофуран-2-она (84 мг, 0,5 ммоль) в толуоле (3 мл) нагревали до 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 4 дней. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали *в вакууме*, и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,28 (дд, J=7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 1,43 (с, 9H).

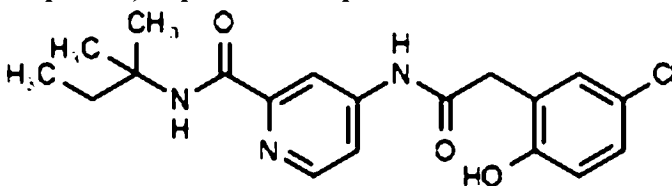
ЖХ-МС (Способ A): Rt 3,18 мин; MS m/z 379,1/ 381,1 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 9,1**N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-метилбензамид**

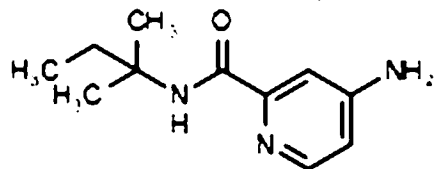
Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 9, заменяя 3-амино-4-фторбензойную кислоту (стадия 1) 3-амино-5-метилбензойной кислотой.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7,67 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,19 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,32 мин; МС m/z 375,2/ 377,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм).

Пример 9,2**4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид**

Стадия 1: 4-Амино-N-(1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид



К смеси 2-метилбутан-2-амина (1,69 мл, 14,48 ммоль), ТВТУ (1023 мг, 3,19 ммоль) и ТЕА (0,81 мл, 5,79 ммоль) прибавляли 4-аминопиридин-2-карбоновую кислоту (400 мг, 2,9 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов.

Полученную смесь разделили между водой (40 мл) и ДХМ (40 мл). Фазы отделили, и органическую порцию концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазной хроматографией, элюируя MeCN в H₂O с 0,1% гидроксидом аммония с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,97 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=5,6, 2,4 Гц, 1H), 6,32 (с, 2H), 1,74 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,31 (с, 6H), 0,80 (т, J=7,5 Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ F): Rt 1,55 мин; МС m/z 208,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 9 (стадия 2) из 4-

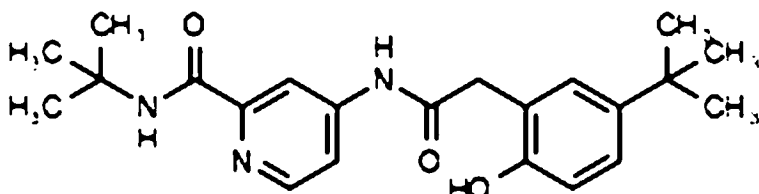
амино-N-(1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид и 5-хлор-3Н-бензофуран-2-она.

^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,42 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,91 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,71 (с, 2H), 1,86 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,42 (с, 6H), 0,91 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,50 мин; МС m/z 376,0/ 378,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98% @ 215 нм).

Пример 10

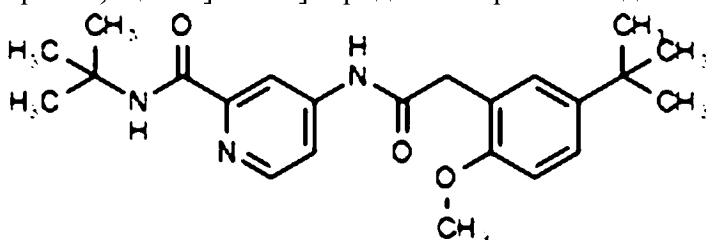
N-трет-Бутил-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1:

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-трет-бутил-2-

метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) и коммерчески доступной 2-(5-трет-бутил-2-метоксифенил)уксусной кислоты аналогично Примеру 4.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 8,45 (уш. с, 1H), 8,38 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,16 (уш. с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,34 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,75 (с, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,30 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,31 мин; МС m/z 398,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (85% @ 215 нм)

Стадия 2:

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-трет-бутил-2-

гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

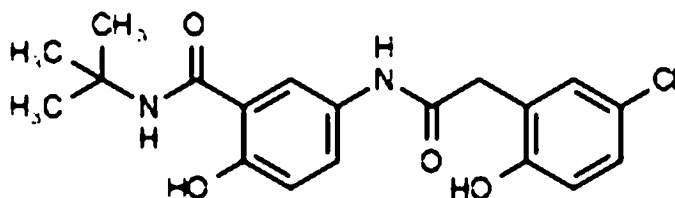
Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 3 (стадия 3) из N-трет-бутил-4-[[2-(5-трет-бутил-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,42 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=8,4, 2,5$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,28 (с, 9H).

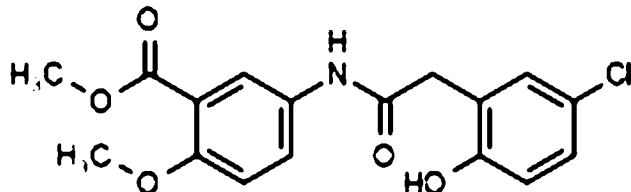
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,81 мин; МС m/z 384,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @ 215 нм)

Пример 11

N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-гидроксибензамид



Стадия 1: Метил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-метокси-бензоат

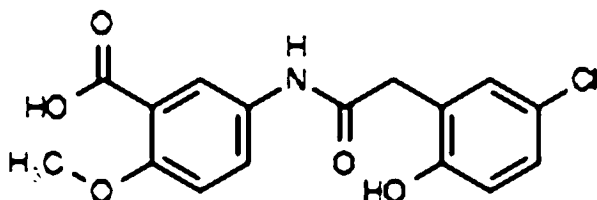


Смесь 5-хлор-3Н-бензофуран-2-она (75 мг, 0,44 ммоль) и метил-5-амино-2-метоксибензоата (81 мг, 0,44 ммоль) в толуоле (2 мл) перемешивали при 100 °С в герметично закрытой пробирке в течение 2 часов. Полученную смесь оставили охлаждаться до комнатной температуры, прибавляли толуол, и суспензию отфильтровали, промывая толуолом. Твердое вещество сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,79 (с, 1H), 7,77 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,67 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,05 мин; МС m/z 350,0/351,9 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Стадия 2: 5-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-метоксибензойная кислота

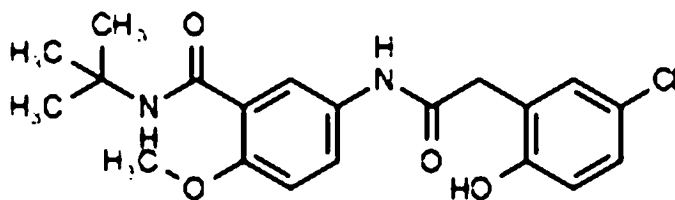


К раствору метил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-метокси-бензоата (стадия 1) (105 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) прибавляли водный 2М LiOH (0,29 мл, 0,59 ммоль), и данную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Прибавляли дополнительный эквивалент водного 2М LiOH (0,15 мл, 0,29 ммоль), и встряхивание продолжали в течение одного часа. Диоксан удалили *в вакууме* и полученную смесь подкисляли до рН 1 с помощью 1М HCl (1 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл), и объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,60 (уш. с, 1H), 10,05 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 7,89 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,57 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,99 мин; МС m/z 336,0/ 338,0 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия 3: N-трет-Бутил-5-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-метоксибензамид



Указанное в заголовке соединение получали из 5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-метокси-бензойной кислоты (стадия 2) аналогично Примеру 1, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,13 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 7,90 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74 (дд, J=8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,34 мин; МС m/z 391,2/ 393,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия 4: N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-гидроксibenзамид

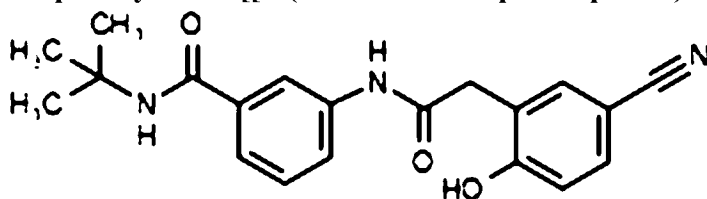
Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-метокси-бензамида (стадия 3) аналогично Примеру 3, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,50 (уш. с, 1H), 9,94 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,98-7,88 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,19 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,38 (с, 9H).

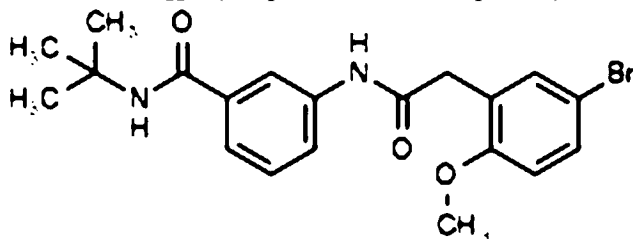
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,29 мин; МС m/z 377,2/ 379,2 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)

Пример 12

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид



Стадия 1: 3-[[2-(5-Бром-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилбензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 4 из 3-амино-N-трет-бутилбензамида гидрохлорида (Пример 2, стадии 1b) и 2-(5-бром-2-метоксифенил)уксусной кислоты.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,19 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,70 (с, 1H),

7,44-7,40 (м, 3H), 7,33 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,41 мин; МС m/z 419,2, 421,2 = $[M+H]^+$ (100% @ 215 нм)

Стадии 2-3: N-трет-Бутил-3-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид

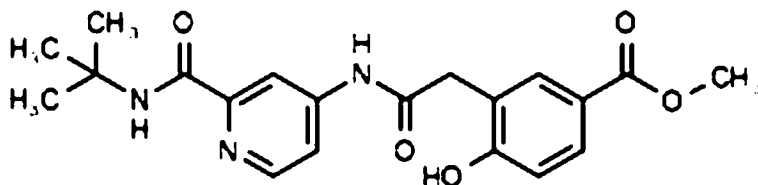
Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 6, стадиям 2 и 3 из 3-[[2-(5-бром-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилбензамида (стадия 1).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,76 (уш. с, 1H), 10,23 (с, 1H), 7,89 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).

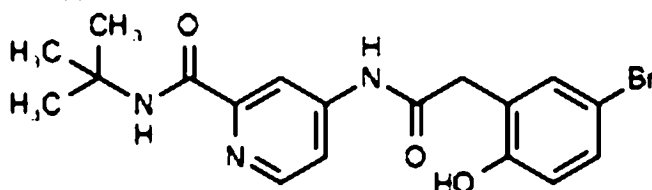
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,66 мин; МС m/z 352,2 = $[M+H]^+$ (98% @ 215 нм)

Пример 13

Метил-3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксо-этил]-4-гидроксибензоат



Стадия 1: 4-[[2-(5-Бром-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид



Раствор 4-[[2-(5-бром-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 6, стадия 1) (500 мг, 1,19 ммоль) в ДХМ (25 мл) обрабатывали 1M ВВг₃ в ДХМ (3,57 мл, 3,57 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Полученную смесь разбавили ДХМ (50 мл) и промывали водой (25 мл x 2). Органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Очистка неочищенного твердого вещества С18 обращенно-фазной хроматографией, элюируя 0-100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислотой, дала получить указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,44 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,34 мин; МС m/z 406,1/ 408,1 = $[M+H]^+$ (90% @ 215 нм)

Стадия 2: Метил-3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксоэтил]-4-гидроксибензоат

Все реагенты загружаются в прибор для генерирования СО (система генерирования окиси углерода) в соответствии со следующей процедурой; В камеру А прибавляли

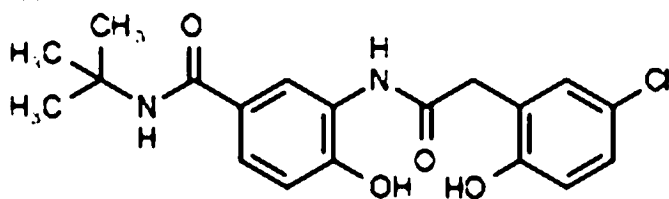
карбонат натрия (53 мг, 0,50 ммоль), 4-[[2-(5-бром-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (75 мг, 0,16 ммоль), XantPhos Pd-G3 (предкатализатор Бухвальда третьего поколения (G3)) (8 мг, 0,01 ммоль) и толуол (2 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 5 минут и прибавляли MeOH (0,25 мл). В камеру В прибавляли муравьиную кислоту (19 мкл, 0,50 ммоль) в толуоле (2 мл) с последующим прибавлением мезилхлорида (39 мкл, 0,50 ммоль). Обе камеры были герметизированы, и в камеру В добавлен ТЕА (139 мкл, 0,99 ммоль) для генерирования окиси углерода. Прибор для генерирования CO нагревали при 75°C в течение 7 часов. Полученную смесь концентрировали *in vacuo*, растворили в EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×20 мл). Органическую порцию концентрировали *in vacuo* и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования). Фракции продукта выделили и подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (уш. с, 1H), 10,55 (уш. с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,74 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

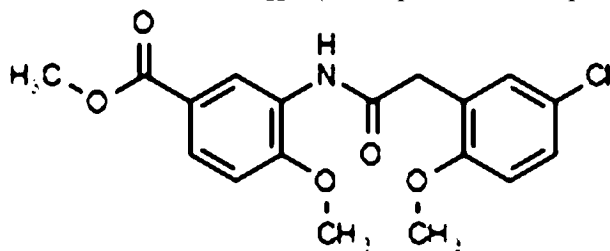
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,94 мин; MS m/z 386,3= [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)

Пример 14

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-гидрокси-бензамид



Стадия 1: Метил-3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-4-метоксибензоат

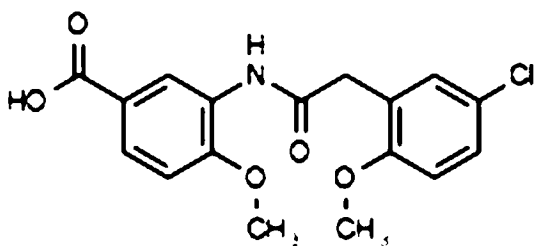


Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 6 (стадия1) из метил-3-амино-4-метокси-бензоата и 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,98 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,77 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,7, 6,1 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,71 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,20 мин; MS m/z 364,1/366,1= [M+H]⁺ (72% @ 215 нм)

Стадия 2: 3-[[2-(5-Хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-4-метоксибензойная кислота

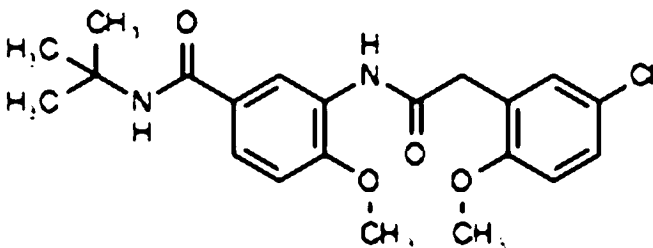


К раствору метил-3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-4-метокси-бензоата (стадия 1)(301 мг, 0,83 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) прибавляли водный 2М LiOH (1,24 мл, 2,48 ммоль), и данную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Диоксан удалили *в вакууме*, и полученную смесь подкисляли до pH 1 при помощи 1М HCl. Смесь промывали EtOAc (2×5 мл). Водную фазу концентрировали *в вакууме*, и полученное твердое вещество обрабатывали ультразвуком с MeOH (20 мл). Суспензию отфильтровали, промывали дополнительной порцией MeOH (5 мл), и объединенный фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением белого твердого вещества металлического оттенка.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,26 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,68 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,35-7,20 (м, 3H), 7,13 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,08 мин; MS m/z 350,1/ 352,1 = [M+H]⁺ (85% @ 215 нм)

Стадия 3: N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-4-метоксибензамид



К раствору 3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-4-метокси-бензойной кислоты (стадия 2)(201 мг, 0,57 ммоль) в ДМФА (2 мл) прибавляли EDCI (110 мг, 0,57 ммоль), HOAt (78 мг, 0,57 ммоль), DIPEA (251 мкл, 1,44 ммоль) и 2-метилпропан-2-амин (79 мкл, 0,75 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разделили между ДХМ (6 мл) и водой (6 мл). Органический слой собирали, используя гидрофобную фритту и концентрировали *в вакууме*. Хроматография на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане, дала получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветного стеклообразного вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,63 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,64 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=10,9, 8,7 Гц, 2H), 5,99 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 1,43 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,20 мин; MS m/z 405,1/407,1 = [M+H]⁺ (62% @ 215 нм)

Стадия 4: N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-

гидроксibenзамид

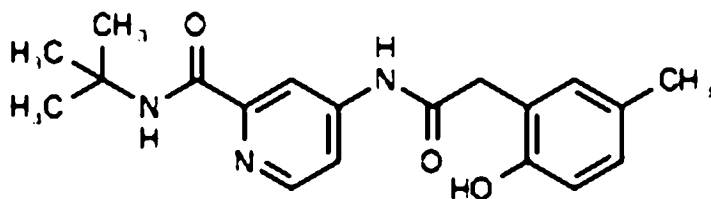
Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-4-метокси-бензамида (стадия 3) аналогично Примеру 3, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,39 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 1,43 (с, 9H).

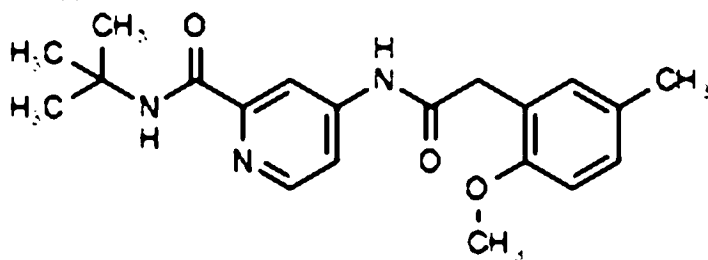
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,93 мин; МС m/z 377,3/ 379,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм).

Пример 15

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: N-трет-Бутил-4-[[2-(2-метокси-5-метилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



К раствору 4-[[2-(5-бром-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 6, стадия 1) (200 мг, 0,48 ммоль) и карбоната калия (132 мг, 0,95 ммоль) в диглиме (5 мл) прибавляли Pd(dppf)₂Cl₂ (17 мг, 0,02 ммоль) с последующим прибавлением 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана в ТГФ (50%, 0,16 мл, 0,57 ммоль). Полученную смесь дегазировали азотом в течение 5 минут, а затем перемешивали в трубке под давлением при 100°C в течение 16 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (25 мл) и промывали водой (2×25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×25 мл). Органическую порцию сушили над Na₂SO₄, концентрировали *в вакууме* и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,06-7,01 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,22 мин; МС m/z 356,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Стадия 2: N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-

карбоксамид

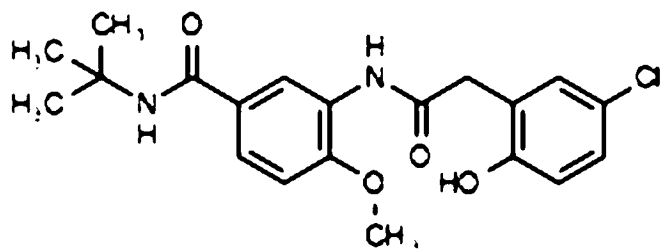
Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-4-[[2-(2-метокси-5-метил-фенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) аналогично Примеру 3 (стадия 3).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,63 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,19 мин; МС m/z 342,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 16

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-метоксибензамид



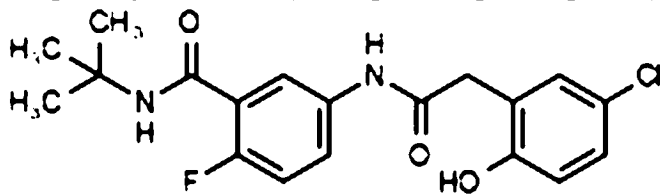
Указанное в заголовке соединение получали из метил-3-амино-4-метоксибензоата и 5-хлор-3H-бензофуран-2-она аналогично Примеру 11, стадиям 1-3.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,36 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 1,43 (с, 9H).

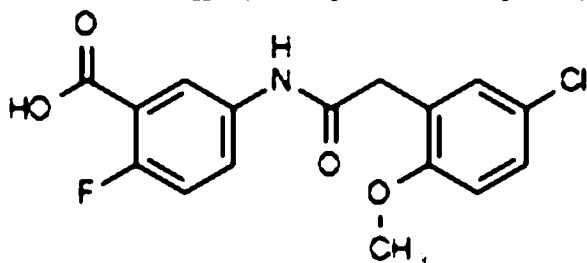
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,18 мин; МС m/z 391,2/393,2 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)

Пример 17

N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-фтор-бензамид



Стадии 1-2: 5-[[2-(5-Хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-2-фторбензойная кислота



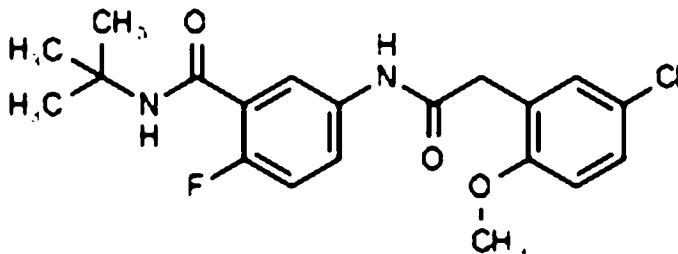
Указанное в заголовке соединение получали из метил-5-амино-2-фтор-бензоата и 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты аналогично Примеру 7, стадиям 1 и 2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,25 (уш. с, 1H), 10,29 (с, 1H), 8,14 (дд, J=6,6, 2,8

Гц, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,25 (дд, J=10,5, 9,0 Гц, 1H), 7,03-6,98 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,65 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,04 мин; МС m/z 338,0, 340,1 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)

Стадия 3: N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-2-фторбензамид



К смеси 5-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-2-фторбензойной кислоты (стадия 2) (100 мг, 0,28 ммоль), ТВТУ (108 мг, 0,34 ммоль) и ТЕА (0,08 мл, 0,56 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) прибавляли 2-метилпропан-2-амин (35 мкл, 0,34 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток разделили между водой (10 мл) и ДХМ (10 мл). Органическую фазу отделили и концентрировали *в вакууме*. Очистка неочищенного продукта хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,21 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (дд, J=6,3, 2,7 Гц, 1H), 7,65 (ддд, J=8,8, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,17 (т, J=9,4 Гц, 1H), 7,02-6,98 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 1,34 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,22 мин; МС m/z 393,2, 395,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия 4: N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-фторбензамид

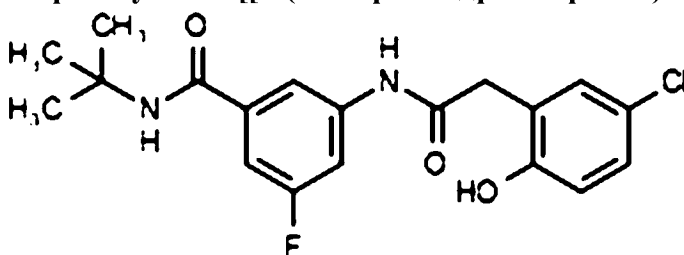
Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-5-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-2-фторбензамида (стадия 3) аналогично Примеру 7, стадии 4.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,21 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (дд, J=6,3, 2,7 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J=8,9, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 2H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 1,34 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,30 мин; МС m/z 379,2/381,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 18

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фторбензамид



Стадия 1: 3-Амино-N-трет-бутил-5-фторбензамид

Указанное в заголовке соединение получали из 3-амино-5-фтор-бензойной кислоты аналогично Примеру 9, стадии 1.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 6,85-6,80 (м, 1H), 6,69 (дт, J=9,1, 1,8 Гц, 1H), 6,45 (дт, J=10,2, 2,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 1,45 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,96 мин; МС m/z 211,1 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадии 2-3: N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фтор-бензамид

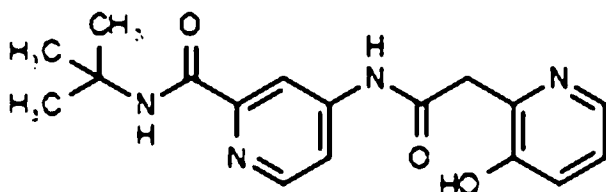
Указанное в заголовке соединение получали из 3-амино-N-трет-бутил-5-фторбензамида (стадия 1) аналогично Примеру 3, стадиям 2 и 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,41 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,75 (дт, J=11,2, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 1,36 (с, 9H).

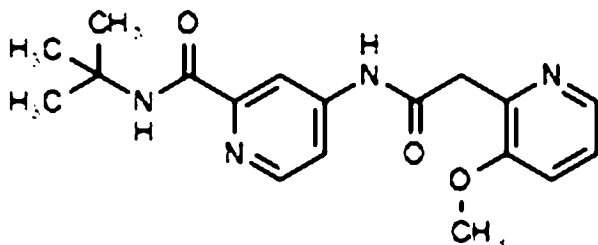
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,34 мин; МС m/z 379,1/381,1 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 19

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидрокси-2-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1 : N-трет-Бутил-4-[[2-(3-метокси-2-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Пример 3, стадия 1) и 2-(3-метокси-2-пиридил)уксусной кислоты аналогично Примеру 5.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,3, 4,7 Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,11 мин; МС m/z 343,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2 : N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидрокси-2-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

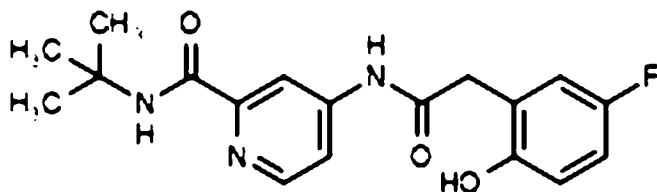
Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-4-[[2-(3-метокси-2-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (стадия 1) аналогично Примеру 7, стадии 4.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 10,01 (уш. с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,95 (дд, J=4,4, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

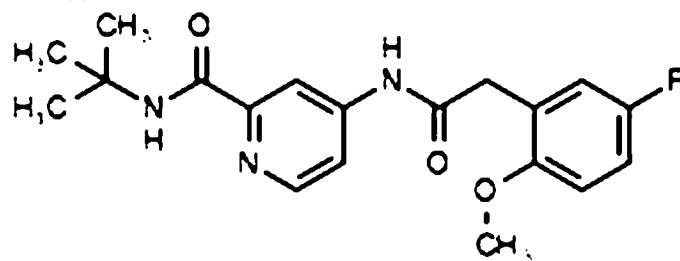
ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,60 мин; МС m/z 329,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 20

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Раствор 2-(5-фтор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (57 мг, 0,31 ммоль) в тионилхлориде (246 мкл, 2,79 ммоль) нагревали при 70°C в течение 1 ч. Избыток тионилхлорида удалили *в вакууме*, подвергая азеотропной перегонке с ДХМ. Остаток прибавляли к смеси 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) (60 мг, 0,31 ммоль) и DIPEA (65 мкл, 0,37 ммоль) в ДХМ (30 мл), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час смесь разделили между водой (25 мл) и ДХМ (25 мл). Органический слой отделили, осушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане, с последующей лиофильной сушкой фракций продукта дали получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 7,08 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,16 мин; МС m/z 360,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Стадия 2: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

К раствору N-трет-бутил-4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (54,1 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1,3 мл) прибавляли 1М ВВг₃ в ДХМ (452 мкл, 0,45 ммоль) медленно при комнатной температуре. Реакционную смесь

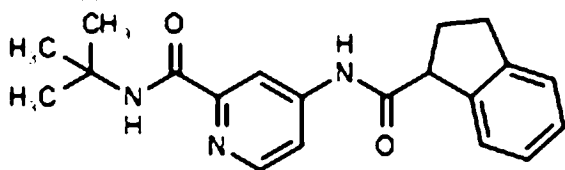
перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов, а затем концентрировали *in vacuo*. Остаток разделили между H₂O (10 мл) и EtOAc (10 мл), и органическую порцию отделили и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,01 мин; MS m/z 346,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

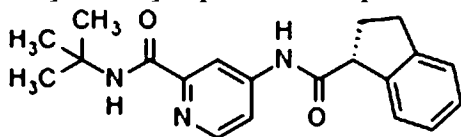
Пример 21

Рацемический N-трет-бутил-4-[[индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид

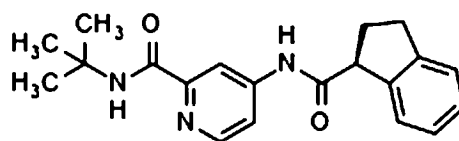


Смесь 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Пример 3, стадия 1) (100 мг, 0,52 ммоль) и индан-1-карбоновой кислоты (84 мг, 0,52 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) обрабатывали 50% ТЗР® раствором в EtOAc (616 мкл, 1,03 ммоль) и ТЕА (181 мкл, 1,03 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую порцию отделили, сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане, с получением рацемического N-трет-бутил-4-[[индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида.

Пример 21а: N-трет-Бутил-4-[[(1R) или (1S)-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и Пример 21b: N-трет-Бутил-4-[[(1R) или (1S)-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид



(R)-isomer



(S)-isomer

Хиральное разделение рацемического N-трет-бутил-4-[[индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка с хиральной фазой (25% ИПС: 75% CO₂ с колонкой Chiralcel OD-H 25 см при 15 мл/мин)] дало получить индивидуальные энантиомеры:

Пример 21а: Первый элюируемый пик: N-трет-Бутил-4-[[(1R)-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид или N-трет-Бутил-4-[[(1S)-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид

Время удерживания СВЭЖХ: 5,46 мин, МС m/z 338,3 = $[M+H]^+$ (100% @ 215 нм)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,11-3,03 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,40-2,27 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

e.e 100%

Пример 21b: Второй элюируемый пик: N-трет-Бутил-4-[[*(1R)*-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид или N-трет-Бутил-4-[[*(1S)*-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид

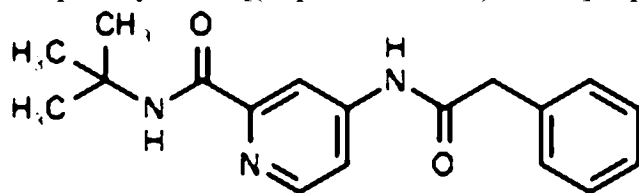
Время удерживания СВЭЖХ: 8,00 мин, МС m/z 338,3 = $[M+H]^+$ (91% @ 215 нм)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,11-3,03 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,39-2,27 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

e.e 88%

Пример 22

N-трет-Бутил-4-[(2-фенилацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид



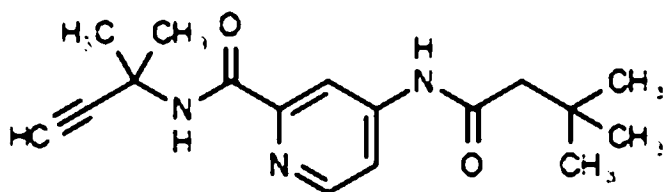
К смеси 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксиамида (Пример 3, стадия 1) (50 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (2,59 мл) прибавляли ТЕА (113 мкл, 0,65 ммоль) и 2-фенилацетилхлорид (41 мкл, 0,31 ммоль), и данную смесь перемешивали в течение 16 часов. Полученную смесь разбавили ДХМ (10 мл) и промывали водой (2×10 мл) с последующим промыванием насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл). Органический слой отделили и сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток растворили в смеси ДМСО:MeCN (800 мкл, 1:1), отфильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования). Фракции продукта объединили, pH смеси довели до pH 7, используя насыщенный водный NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=4,4 Гц, 4H), 7,29-7,23 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,23 мин; МС m/z 312,2 = $[M+H]^+$ (100% @ 215 нм)

Пример 22.1

4-(3,3-Диметилбутаноиламино)-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид



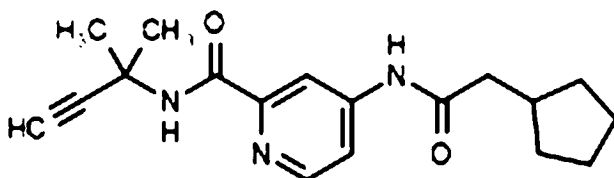
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и 3,3-диметилбутаноилхлорида аналогично Примеру 22.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,41 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,25 (с, 2H), 1,64 (с, 6H), 1,02 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,22 мин; МС m/z 302,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 22,2

4-[(2-Циклопентилацетил)амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид



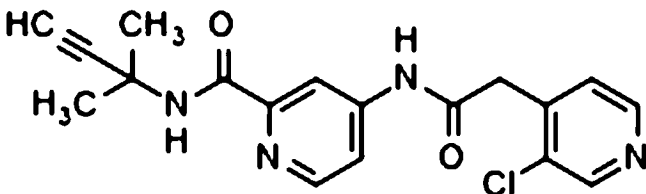
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и 2-циклопентилацетилхлорида аналогично Примеру 22.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,47 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,21 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,39-2,35 (м, 2H), 2,28-2,19 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,64 (с, 6H), 1,63-1,56 (м, 2H), 1,56-1,47 (м, 2H), 1,23-1,13 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,33 мин; МС m/z 314,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 22,3

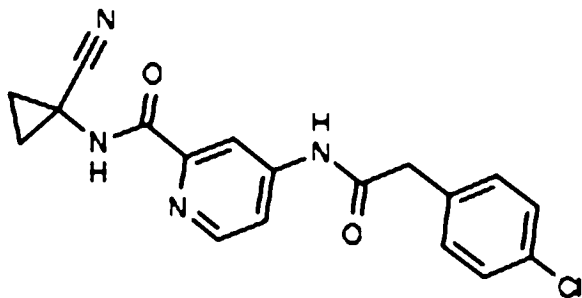
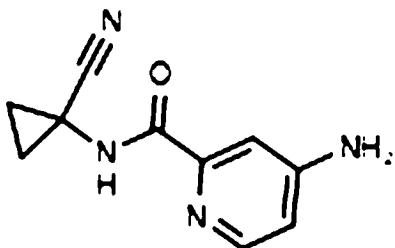
4-[[2-(3-Хлор-4-пиридил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и гидрохлорида 2-(3-хлор-4-пиридил)уксусной кислоты аналогично Примеру 22.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,95 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,49 (т, J=5,3 Гц, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,53 мин; МС m/z 357,1/359,1 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 23**4-[[2-(4-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид**Стадия 1: 4-Амино-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид

К смеси 4-аминопиридин-2-карбоновой кислоты (1 г, 7,24 ммоль), ТВТУ (2,79 г, 8,69 ммоль) и ТЕА (1,21 мл, 8,69 ммоль) в ДМФА (8 мл) прибавляли 1-аминоциклопропанкарбонитрил (22,82 мл, 8,69 ммоль), и данную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 дней. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и неочищенный остаток растворили в EtOAc (15 мл). Смесь промывали водой (20 мл), NaHCO₃ (15 мл) сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (с, 1H), 8,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=5,6, 2,4 Гц, 1H), 6,37 (с, 2H), 1,51-1,47 (м, 2H), 1,31-1,27 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 0,25 мин; МС m/z 203,1 = [M+H]⁺

Стадия 2: 4-[[2-(4-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид

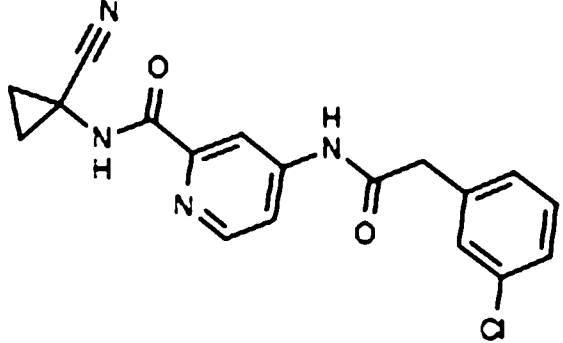
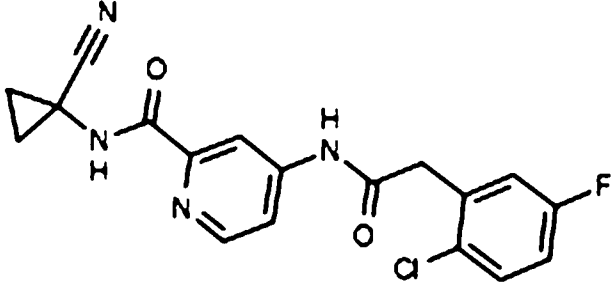
К раствору 4-амино-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (100 мг, 0,45 ммоль), 2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты (83,52 мг, 0,49 ммоль) и ТЕА (155 мкл, 0,89 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) медленно прибавляли 50% ТЗР® раствор в EtOAc (529,41 мкл, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток растворили в EtOAc (10 мл), промывали NaHCO₃ (15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Очистка препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

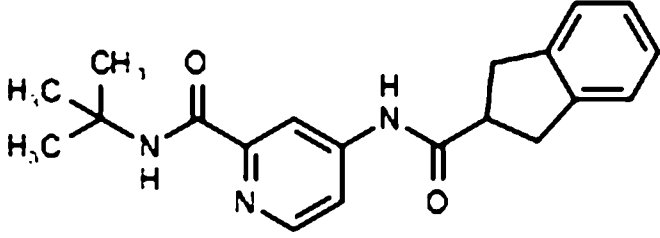
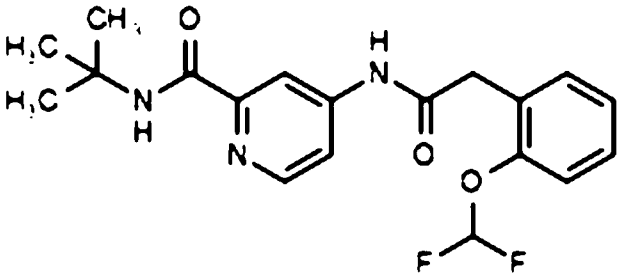
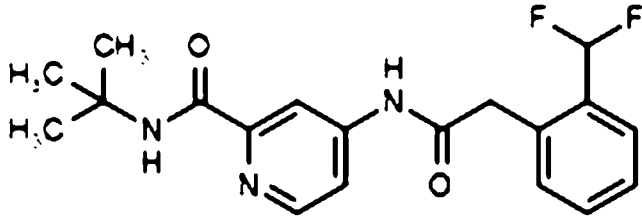
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,80 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5, 1H), 8,21 (д, J=1,9, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2, 1H), 7,41-7,34 (м, 4H), 3,74 (с, 2H), 1,55-1,51 (м, 2H), 1,34-1,30 (м, 2H).

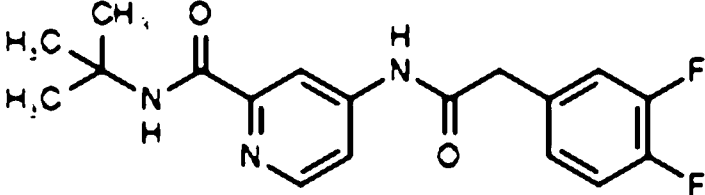
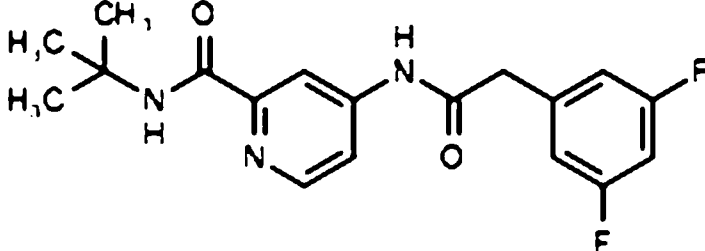
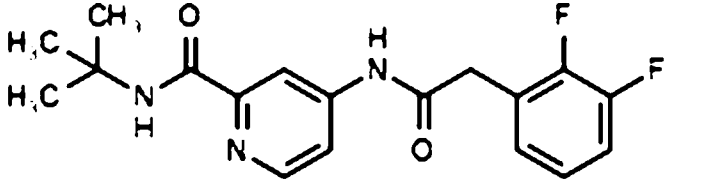
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,92 мин; МС m/z 355,3= [М+Н]⁺ (98% @ 215 нм)

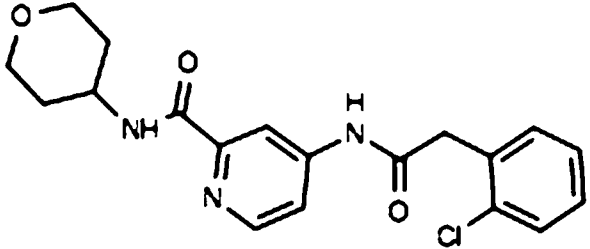
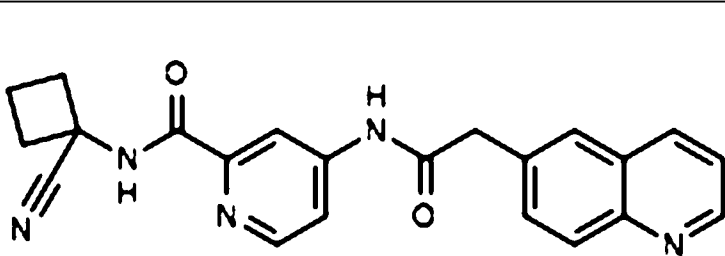
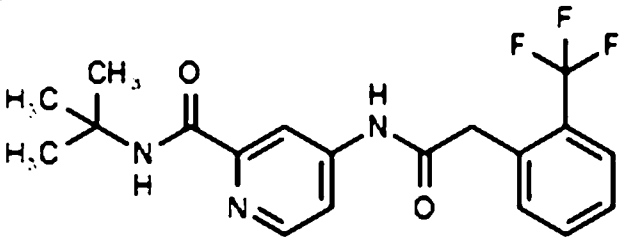
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 8) получали аналогично Примеру 23, заменяя 1-аминоциклопропанкарбонитрил (стадия 1) соответствующим амином и, заменяя 2-(4-хлорфенил)уксусную кислоту (стадия 2) соответствующей коммерчески доступной кислотой.

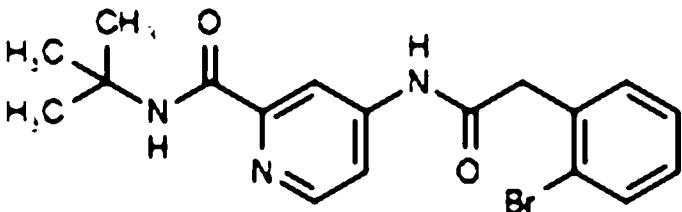
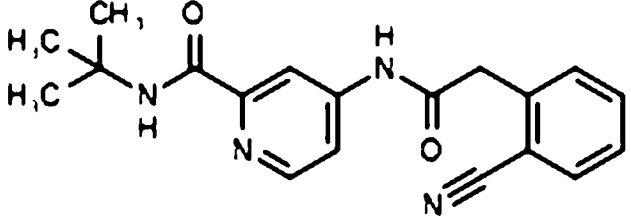
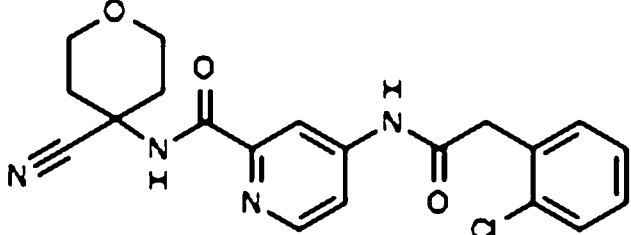
Таблица 8

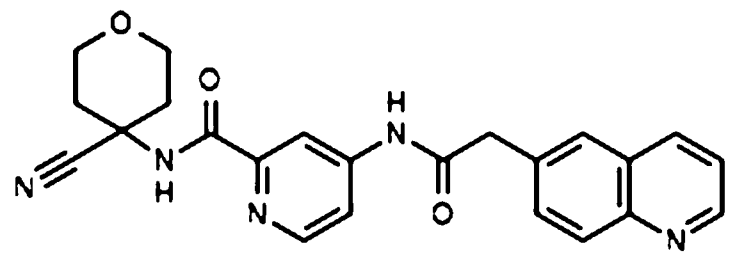
Пример	Структура и наименование	1H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]+,
23.1	 <p>4-[[2-(3-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ=10,81 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5, 1H), 8,21 (д, J=2,0, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2, 1H), 7,42-7,41 (м, 1H), 7,39-7,28 (м, 3H), 3,76 (с, 2H), 1,55-1,51 (м, 2H), 1,34-1,31 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,92 мин; МС m/z 355,3/357,3 = [M+H]+ (96% @ 215 нм)</p>
23.2	 <p>4-[[2-(2-Хлор-5-фторфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ=10,89 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5, 1H), 8,21 (д, J=2,0, 1H), 7,85 (дд, J=5,5, 2,2, 1H), 7,51 (дд, J=8,8, 5,3, 1H), 7,37 (дд, J=9,4, 3,1, 1H), 7,21 (тд, J=8,5, 3,1, 1H), 3,94</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,86 мин; МС m/z 373,3/375,3 = [M+H]+ (99% @ 215 нм)</p>

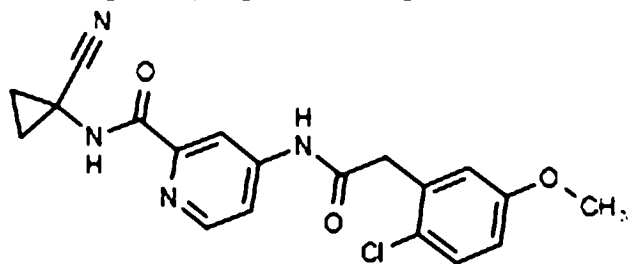
23.3	 <p>N-трет-Бутил-4-(индан-2-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 2H), 3,45 (п, J=8,4 Гц, 1H), 3,25-3,13 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,62 мин; МС m/z 338,2 = [M+H]⁺ (3,62% @ 215 нм)</p>
23.4	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17-8,14 (м, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (тд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,24 (тд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,20-7,18 (м, 1H), 6,78 (т, J=74,2 Гц, 1H), 3,85 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,42 мин; МС m/z 378,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
23.5	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(дифлорметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,80 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,20 (т, J=54,8 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,41 мин; МС m/z 362,2 = [M+H]⁺</p>

23.6	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(3,4-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (дд, J=5,5, 0,5 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 1,49 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,43 мин; МС m/z 348,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
23.7	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(3,5-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (дд, J=5,7, 0,5 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,88 (тт, J=9,2, 2,3 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 1,49 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,46 мин; МС m/z 348,3 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
23.8	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2,3-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (дд, J=5,5, 0,4 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 3H), 3,89 (д, J=1,4 Гц, 2H), 1,49 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,36 мин; МС m/z 348,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

23.9	 <p>4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 8,59 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 2H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,89-3,84 (м, 2H), 3,43-3,36 (м, 2H), 1,72-1,63 (м, 4H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,64 мин; МС m/z 374,2/376,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
23.11	 <p>N-(1-Цианоциклобутил)-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,90 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,88 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,53 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,39-8,32 (м, 1H), 8,22 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,93-7,84 (м, 2H), 7,75 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,73-2,61 (м, 2H), 2,59-2,51 (м, 2H), 2,09-1,94 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,65 мин; МС m/z 386,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
23.12	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,81 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,78 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,58 мин; МС m/z 380,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

23.13	 <p>4-[[2-(2-Бромфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,49 мин; МС m/z 390,2/392,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
23.14	 <p>N-трет-Бутил-4-[[2-(2-цианофенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,92 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,85 (дд, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,57 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,06 мин; МС m/z 337,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
23.15	 <p>4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,89 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,87 (дт, J=12,2, 3,8 Гц, 2H), 3,62-3,54 (м, 2H), 2,39-2,34 (м, 2H), 2,12-2,03 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,83 мин; МС m/z 399,2/401,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

23.16	 <p data-bbox="347 486 1075 582">N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1243 159 2072 526"> ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,91 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,88 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,36-8,33 (м, 1H), 8,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,86 (дт, J=12,2, 3,8 Гц, 2H), 3,61-3,56 (м, 2H), 2,37 (д, J=13,5 Гц, 2H), 2,07 (тд, J=10,1, 5,2 Гц, 2H) </p> <p data-bbox="1243 542 2072 638"> ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,52 мин; МС m/z 416,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм) </p>
-------	--	--

Пример 24**4-[[2-(2-Хлор-5-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид**

Стадии 1 и 2: N-(1-Цианоциклопропил)-4-[[2-(3-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 23, заменяя 2-(4-хлорфенил)уксусную кислоту (стадия 2) 2-(3-метоксифенил)уксусной кислотой.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,77 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5, 1H), 8,21 (д, J=2,1, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2, 1H), 7,24 (т, J=7,8, 1H), 6,92-6,88 (м, 2H), 6,83 (дд, J=8,0, 2,1, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,68, (с, 2H), 1,55-1,51 (м, 2H), 1,34-1,30 (м, 2H).

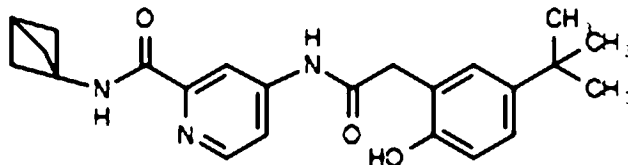
ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,03 мин; МС m/z 351,0 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(2-Хлор-5-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид

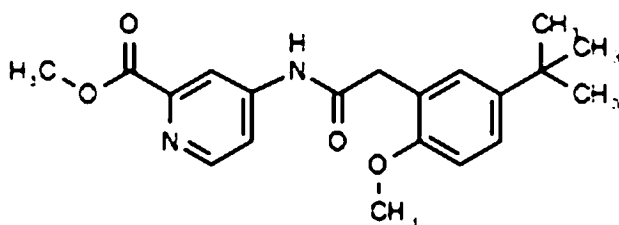
К раствору N-(1-цианоциклопропил)-4-[[2-(3-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (81 мг, 0,23 ммоль) в MeCN (33,7 мл) прибавляли NCS (77 мг, 0,58 ммоль), и данную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* с выходом неочищенного сухого остатка. Сухой остаток растворили в EtOAc (10 мл), промывали водой (10 мл), NaHCO₃ (10 мл) и концентрировали *in vacuo*. Очистка препаративной ВЭЖХ (кислый pH, стандартный метод элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,8, 3,1) Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 1,55-1,51 (м, 2H), 1,35-1,30 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,84 мин; МС m/z 385,2/387,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 25**N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино] пиридин-2-карбоксамид**

Стадия 1: Метил-4-[[2-(5-трет-бутил-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилат

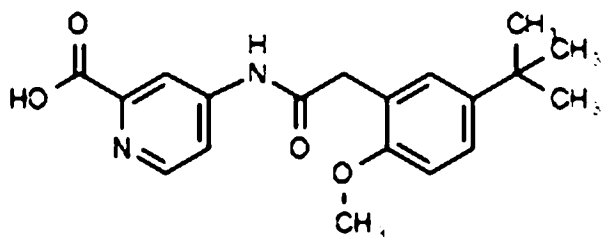


2-(5-трет-Бутил-2-метоксифенил)уксусную кислоту (700 мг, 3,15 ммоль) растворили в тионилхлориде (2,5 мл, 28,37 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и подвергли азеотропной перегонке с толуолом (3×5 мл). Остаток растворили в ДХМ (15 мл) с образованием раствора хлорангидрида кислоты и прибавляли к перемешиваемому раствору метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата (527 мг, 3,46 ммоль) в ДХМ (15 мл). После перемешивания в течение 10 мин, смесь концентрировали *in vacuo* с выходом коричневой смолы. Смолу очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 25-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого стеклообразного вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 6,89 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,26 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,17 мин; МС m/z 357 = [M+H]⁺

Стадия 2: 4-[[2-(5-трет-Бутил-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



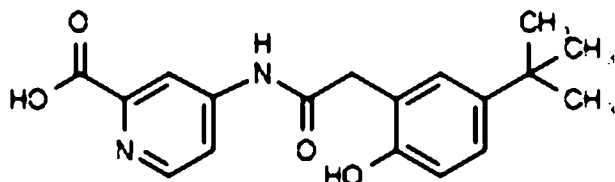
К раствору метил 4-[[2-(5-трет-бутил-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилата (стадия 1) (594 мг, 1,55 ммоль) в ТГФ (12 мл) прибавляли 1М раствор гидроксида натрия (1,86 мл, 1,86 ммоль), и данную смесь перемешивали в течение 30 мин. рН полученной смеси доводили до рН 4 путем добавления соляной кислоты. Смесь разделили между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), в этот момент в органическом слое образовался осадок. Органическую суспензию промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), отфильтровали через фазовый сепаратор и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде тонкодисперсного порошка.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 6,89 (д, J=9,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 1,26 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,98 мин; МС m/z 343 = [M+H]⁺

Стадия 3: 4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-

карбоновая кислота



Охлажденную на льду суспензией 4-[[2-(5-трет-бутил-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 2) (330 мг, 0,93 ммоль) в ДХМ (9 мл) обрабатывали 1М ВВг₃ в ДХМ (1,85 мл, 1,85 ммоль) и перемешивали в течение 70 мин. Реакционную смесь погасили метанолом (1 мл), и данную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл) в результате чего образовался мелкий белый осадок. Осадок отфильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,51 (с, 1H), 8,65 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 1,23 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,97 мин; MS m/z 329 = [M+H]⁺ (91% @ 215 нм)

Стадия 4: N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

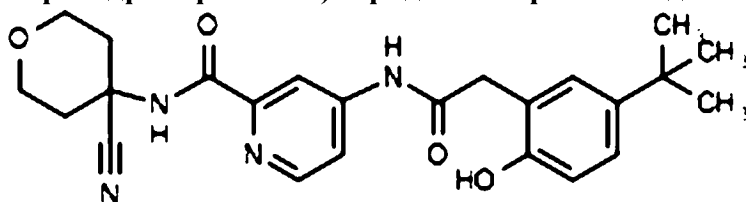
К суспензии 4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 3) (25 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) прибавляли бицикло[1.1.1]пентан-3-амин гидрохлорид (11 мг, 0,09 ммоль), DIPEA (0,05 мл, 0,3 ммоль) и NATU (43 мг, 0,11 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов, смесь разделили между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), и водную порцию экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали C18 обращенно-фазной хроматографией, элюируя 45-65% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 2,44 (с, 1H), 2,09 (с, 6H), 1,23 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,71 мин; MS m/z 394 = [M+H]⁺

Пример 25.1

4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид



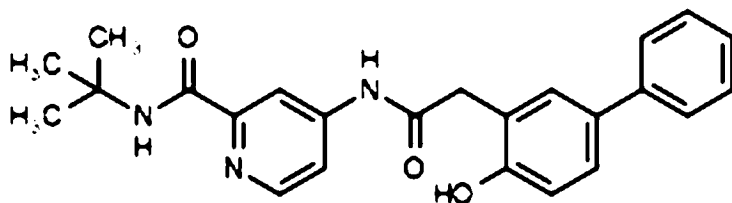
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 25, стадия 3) и 4-аминотетрагидропиран-4-карбонитрила аналогично Примеру 25, стадии 4.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,96 (дт, J=12,5, 4,0 Гц, 2H), 3,80-3,74 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,49-2,43 (м, 2H), 2,14-2,07 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

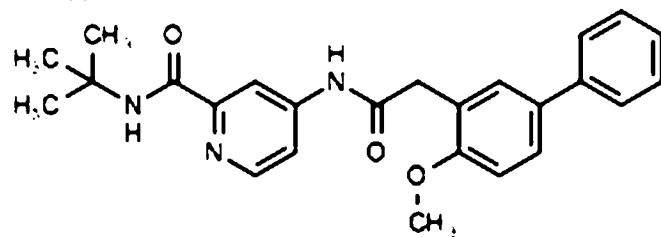
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,22 мин; МС m/z 437 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 26

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-фенилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: N-трет-бутил-4-[[2-(2-метокси-5-фенилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



В пробирку высокого давления загружали 4-[[2-(5-бром-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 6, стадия 1) (250 мг, 0,59 ммоль), трикалий фосфат (379 мг, 1,78 ммоль), фенилбороновую кислоту (80 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл), и суспензию дегазировали азотом. Бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо; дихлорметан; дихлорпалладий (24 мг, 0,03 ммоль) прибавляли в атмосфере азота и герметичной закрытую пробирку нагревали до 80°C в течение 23 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и неочищенный остаток повторно растворили в EtOAc. Смесь отфильтровали через Celite® (материал фильтра), и фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением коричневого масла. Масла очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 25-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ 8,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,26-8,14 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,59-7,50 (м, 5H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,37-7,28 (м, 1H), 7,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,29 мин; МС m/z 418 = [M+H]⁺

Стадия 2: N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-фенил-фенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

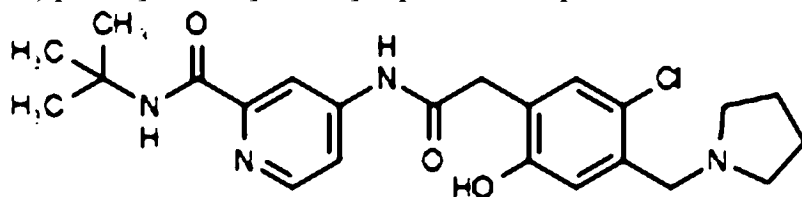
К охлажденному на льду раствору N-трет-бутил-4-[[2-(2-метокси-5-фенил-фенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (160 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) прибавляли по каплям 1М ВВг₃ в ДХМ (1,92 мл, 1,92 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин, реакцию погасили прибавлением метанола (1 мл). Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделили, и водную порцию повторно экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде стеклообразного вещества янтарного цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,14-9,39 (м, 2H), 8,32 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,04 (дд, *J*=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,42 (д, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,39 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 3H), 7,25 (т, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,00 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 1,49 (с, 9H).

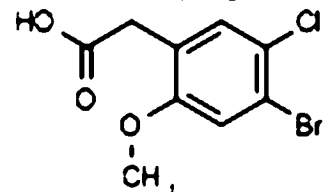
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,64 мин; МС m/z 404 = [M+H]⁺

Пример 27

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(пирролидин-1-илметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 2-(4-Бром-5-хлор-2-метоксифенил)уксусная кислота



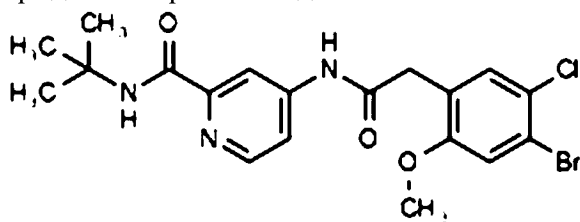
2-(4-Бром-2-метоксифенил)уксусную кислоту (2 г, 8,16 ммоль) и NCS (1,14 г, 8,57 ммоль) растворяли в MeCN (40,8 мл) и перемешивали при 50°C в течение 22 часов. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в гептане. Продукт дополнительно очищали растворением в EtOAc (100 мл) и экстрагируя в насыщенный водный NaHCO₃ (3×100 мл). Объединенные водные экстракты подкисляли 1М HCl и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,97 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,50 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,07 мин; МС m/z не наблюдали = [M+H]⁺

Стадия 2: 4-[[2-(4-Бром-5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-

бутилпиридин-2-карбоксамид

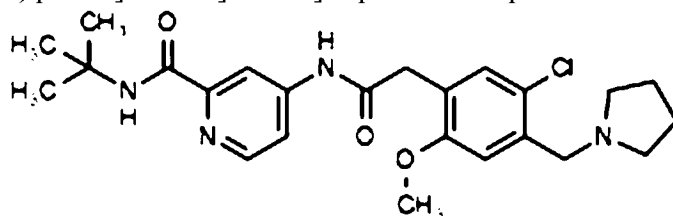


Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид и 2-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (стадия 1) аналогично Примеру 3.5b, стадии 1

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,79 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,28 мин; МС m/z 454 = [M+H]⁺ 97% @ 215 нм

Стадия 3: N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-метокси-4-(пирролидин-1-илметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



В сосуд загружали 4-[[2-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (стадия 2)(100 мг, 0,21 ммоль), трифторпирролин-1-илметил)боргидрид калия (45 мг, 0,23 ммоль), Xphos (6 мг, 0,01 ммоль), Pd(OAc)₂ (1,4 мг, 0,01 ммоль) и Cs₂CO₃ (209 мг, 0,64 ммоль) и поместили в атмосферу азота. Прибавляли ТГФ:воду (1 мл смеси 10:1), и смесь нагревали при 80°C в течение 20 часов. Полученную смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=6,4, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,51-2,49 (скрытый т, 4H), 1,73-1,71 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,04 мин; МС m/z 459/461 = [M+H]⁺ (78% @ 215 нм)

Стадия 4: N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(пирролидин-1-илметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-4-[[2-[5-хлор-2-метокси-4-(пирролидин-1-илметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид N-трет-бутил-4-[[2-[5- (стадия 3) аналогично Примеру 26, стадии 2.

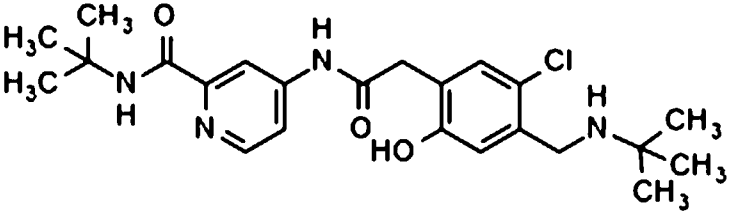
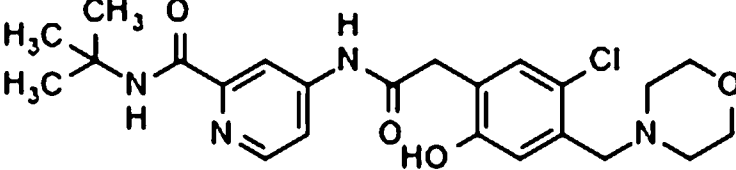
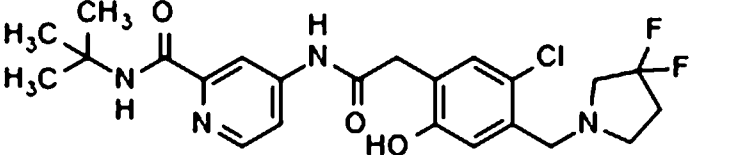
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 3,64 (с,

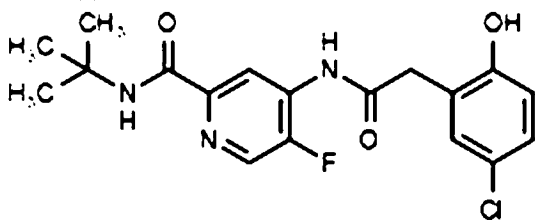
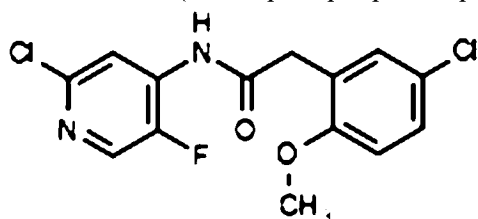
2H), 3,57 (с, 2H), 2,51-2,49 (скрытый m, 4H), 1,72-1,70 (m, 4H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,08 мин; МС m/z 445,3/447,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Соединения следующих табличных примеров (Таблица 9) получали аналогично Примеру 27, заменяя трифторпирролин-1-илметил)боргидрид калия (стадия 3) соответствующим боргидридом

Таблица 9

Пример	Структура и наименование	¹H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]⁺,
27.1	 <p data-bbox="353 571 1149 662">N-трет-Бутил-4-[[2-[4-[(трет-бутиламин)метил]-5-хлор-2-гидроксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1182 336 2074 539"> ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,63-3,61 (м, 4H), 1,40 (с, 9H), 1,09 (с, 9H). </p> <p data-bbox="1182 560 2074 651">ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,08 мин; МС m/z 445,4/447,4 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
27.2	 <p data-bbox="353 901 1064 1045">N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(морфолинометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1182 715 2074 917"> ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,62-3,56 (м, 4H), 3,46 (с, 2H), 2,42-2,40 (м, 4H), 1,40 (с, 9H). </p> <p data-bbox="1182 938 2074 1029">ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,91 мин; МС m/z 459,3/460,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
27.3	 <p data-bbox="353 1257 1137 1401">N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-гидроксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1182 1086 2074 1289"> ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,93 (т, J=13,3 Гц, 2H), 2,76 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,31-2,22 (м, 2H), 1,40 (с, 9H). </p> <p data-bbox="1182 1310 2074 1401">ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,6 мин; МС m/z 481,3/483,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

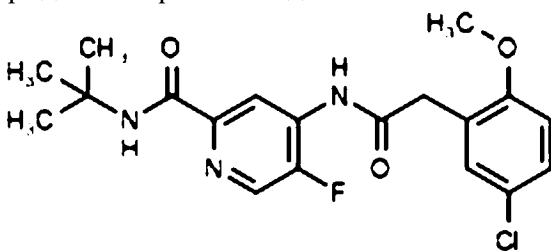
Пример 28**N-трет-бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фтор-пиридин-2-карбоксамид**Стадия 1: N-(2-Хлор-5-фтор-4-пиридил)-2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетамид

Раствор 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (753 мг, 3,75 ммоль) в тионилхлориде (6,01 мл, 68,24 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали досуха и подвергли азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Неочищенный остаток растворили в ДМФА (10 мл) и по каплям обрабатывали раствором 2-хлор-5-фторпиридин-4-амина (500 мг, 3,41 ммоль) в ДМФА (3 мл) с последующей обработкой DIPEA (1,49 мл, 8,53 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 16 часов, смесь разбавили EtOAc (100 мл) и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x50 мл). Органическую порцию сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали C18 обращенно-фазной хроматографией, элюируя 0-100% MeCN в воде с модификацией 0,1% муравьиной кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,24 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,01 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,75 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,25 мин; MS m/z 328,9, 330,9= [M+H]⁺

Стадия 2: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Все реагенты загружали в прибор для генерирования СО (система генерирования окиси углерода) в соответствии со следующей методикой; В камеру А прибавляли N-(2-хлор-5-фтор-4-пиридил)-2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетамид (стадия 1) (170 мг, 0,52

ммоль), карбонат натрия (164 мг, 1,55 ммоль), XantPhos Pd-G3 (предкатализатор Бухвальда третьего поколения (G3)) (49 мг, 0,05 ммоль) и толуол (5 мл) с последующим прибавлением 2-метилпропан-2-амин (64 мг, 0,88 ммоль). Полученный раствор дегазировали азотом в течение 5 минут. В камеру В прибавляли муравьиную кислоту (49 мкл, 1,29 ммоль) в толуоле (5 мл) с последующим прибавлением мезилхлорида (100 мкл, 1,29 ммоль). Сосуд герметично закрыли и прибавляли ТЕА (288 мкл, 2,07 ммоль) в камеру В для генерирования оксида углерода. Прибор для генерирования СО нагревали при 100°C в течение ночи и оставили охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, растворили в EtOAc (30 мл) и промывали водой (2×25 мл). Органическую порцию сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Очистка неочищенного остатка препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, Метанол-d₄) δ 8,91 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,00-6,94 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 1,45 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,25 мин; MS m/z 394,1, 396,1 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Стадия 3: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фторпиридин-2-карбоксамид

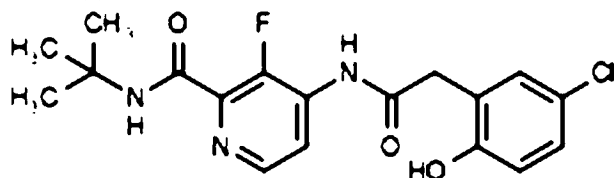
К охлажденному (0°C) раствору N-трет-бутил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-5-фтор-пиридин-2-карбоксамид (стадия 2) (30 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (2 мл) прибавляли 1M VBr₃ в ДХМ (190 мкл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение дополнительного 1 часа. Реакционную смесь погасили прибавлением воды (0,5 мл) и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный материал повторно растворили в EtOAc (2 мл) и промывали насыщ. NaHCO₃ (2 мл). Органическую порцию концентрировали *в вакууме*, и очистку неочищенного остатка выполняли с помощью C18 обращенно-фазной хроматографией (0-100% MeCN в воде с модификацией 0,1% муравьиной кислотой). Фракции продукта концентрировали *в вакууме* и подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,02 (уш. с, 1H), 8,82 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,79-3,74 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ A): Rt 3,37 мин; MS m/z 380,3/381,3/382,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 28,1

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-3-фторпиридин-2-карбоксамид



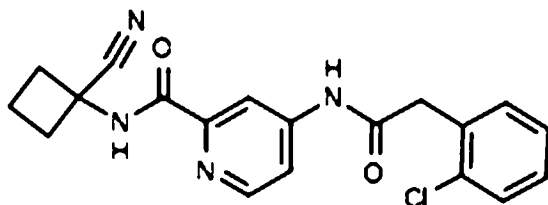
Указанное в заголовке соединение получали из 2-хлор-3-фтор-пиридин-4-амина и 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты аналогично Примеру 28, стадиям 1-3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29-8,25 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 1,38 (с, 9H).

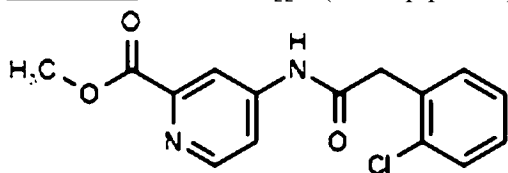
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,30 мин; МС m/z 380,2/382,2 = [M+H]⁺

Пример 30

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: Метил-4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилат

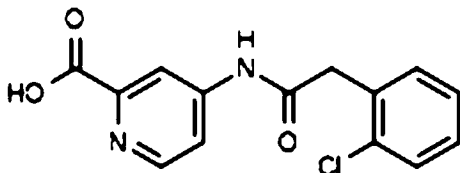


К перемешиваемому раствору 2-(2-хлорфенил)уксусной кислоты (3,08 г, 18,07 ммоль), метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата (2,5 г, 16,43 ммоль) и ТЕА (4,3 мл, 24,65 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) прибавляли 50% ТЗР® раствор в EtOAc (14,68 мл, 24,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 10-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,86 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,00 мин; МС m/z 305,0/307,0 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



2M LiOH (16,07 мл, 32,13 ммоль) прибавляли к перемешиваемому раствору метил-4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилата (стадия 2) (3,4 г, 10,71 ммоль) в ТГФ (40 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Полученную смесь частично концентрировали *in vacuo* для удаления легколетучего растворителя и подкисляли до pH 2 с помощью 2M водн. HCl. Полученную суспензию отфильтровали и сушили в вакуумной печи при 40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде

белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,89 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 3,92 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,89 мин; МС m/z 290,9/292,9 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 3 : 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид

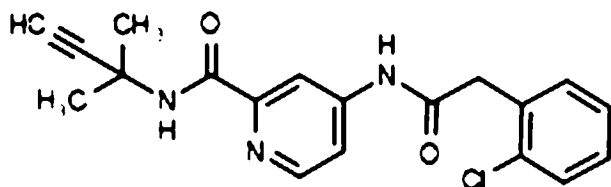
Раствор 1-аминоциклобутанкарбонитрила (33 мг, 0,34 ммоль), DIPEA (0,07 мл, 0,41 ммоль), НАТУ (131 мг, 0,34 ммоль) и 4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 2) (100 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования), и фракции продукта лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,87 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,52-7,38 (м, 2H), 7,38-7,24 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 2,70-2,62 (м, 2H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,09-1,93 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,02 мин; МС m/z 369,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 30,1

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид



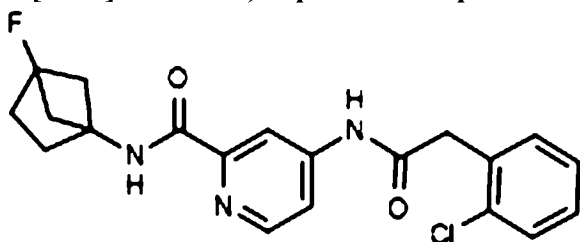
Раствор 2-метилбут-3-ин-2-амина (14 мг, 0,17 ммоль), DIPEA (0,08 мл, 0,43 ммоль), НАТУ (65 мг, 0,17 ммоль) и 4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 30, стадия 2) (50 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, затем остаток разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования), и фракции продукта объединили и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,25 мин; МС m/z 356,3/358,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 30,2

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)пиридин-2-карбоксамид



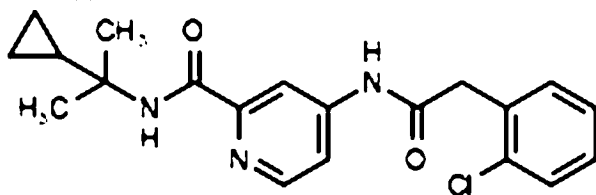
Раствор 4-фторбицикло[2.1.1]гексан-1-амина гидрохлорида (26 мг, 0,17 ммоль), DIPEA (0,08 мл, 0,43 ммоль), HATU (65 мг, 0,17 ммоль) и 4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 30, стадия 2) (50 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали *in vacuo*, и данный остаток разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования), и фракции продукта объединили и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,54-7,40 (м, 2H), 7,40-7,25 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,14-2,08 (м, 2H), 2,08-2,04 (м, 2H), 2,00-1,94 (м, 2H), 1,87-1,81 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,39 мин; MS m/z 388,3/390,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 30,3

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циклопропил-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид



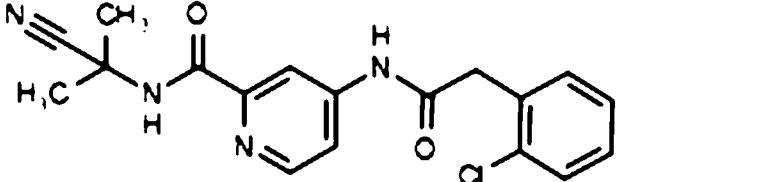
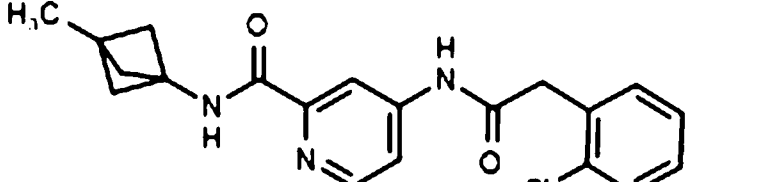
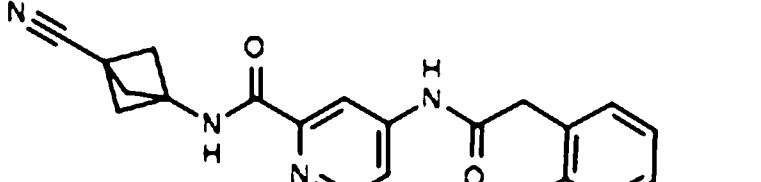
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 30, стадия 2) и 2-циклопропилпропан-2-амина аналогично Примеру 30, стадии 3.

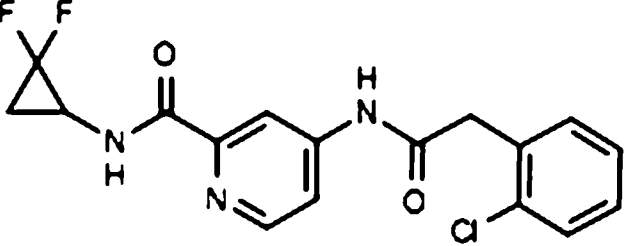
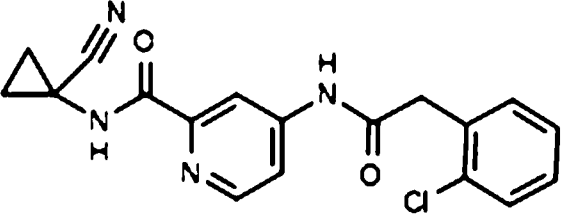
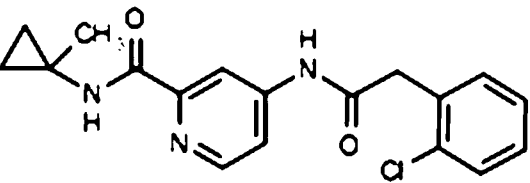
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 1,41-1,34 (м, 1H), 1,31 (с, 6H), 0,43-0,36 (м, 4H).

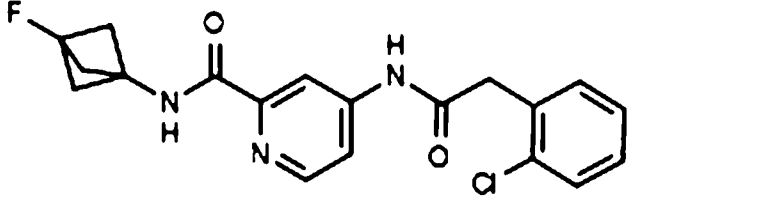
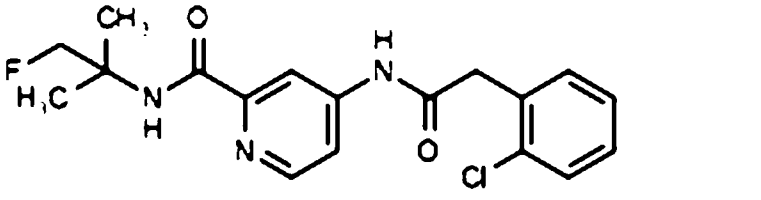
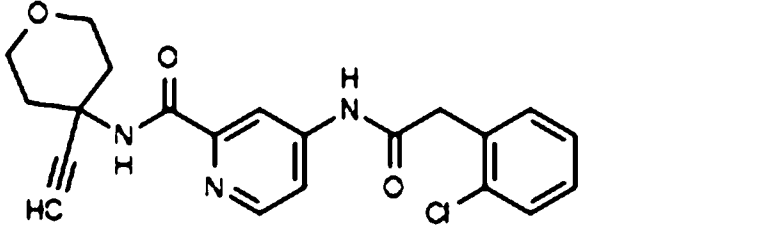
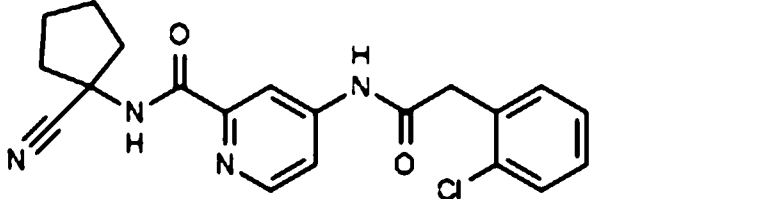
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,73 мин; MS m/z 372,2/374,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

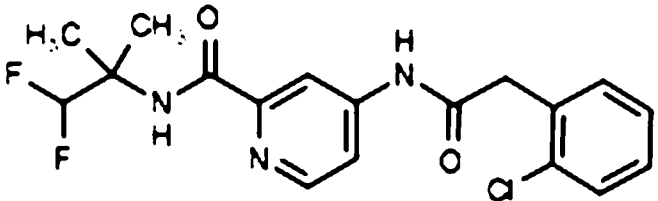
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 9а) получали аналогично Примеру 30, заменяя 1-аминоциклобутанкарбонитрила (стадия 3) соответствующим коммерчески доступным амином.

Таблица 9а

Пример	Структура и наименование	1H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]+,
30.3а	 <p data-bbox="353 539 1111 624">4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1137 344 2074 488">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,89 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 1,73 (с, 6H).</p> <p data-bbox="1137 512 2074 596">ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,96 мин; МС m/z 357,2/359,3 = [M+H]+ (99% @ 215 нм)</p>
30.4	 <p data-bbox="353 879 1111 963">4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1137 676 2074 820">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,82 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,96 (с, 6H), 1,22(с, 3H).</p> <p data-bbox="1137 844 2074 928">ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,65 мин; МС m/z 370,3/372,3 = [M+H]+ (97% @ 215 нм)</p>
30.5	 <p data-bbox="353 1241 1111 1326">4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-3-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1137 1023 2074 1166">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,84 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,49-7,38 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,57 (с, 6H).</p> <p data-bbox="1137 1190 2074 1275">ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,08 мин; МС m/z 381,2/383,2 = [M+H]+ (100% @ 215 нм)</p>

30.6	 <p>4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (с, 1H), 9,07 (т, J=3,3 Гц, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,56-7,40 (м, 2H), 7,40-7,25 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,57-3,42 (м, 1H), 2,03-1,80 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,04 мин; МС m/z 366,1/368,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
30.7	 <p>4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,87 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 1,59-1,46 (м, 2H), 1,37-1,28 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,77 мин; МС m/z 355,2/357,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
30.8	 <p>4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,81 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,36-7,17 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,36 (с, 3H), 0,91-0,72 (м, 2H), 0,72-0,57 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,02 мин; МС m/z 344,2/346,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

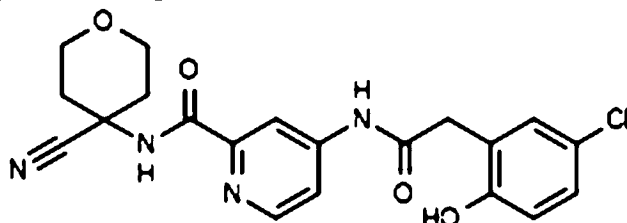
30.9	 <p>4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,41 (д, J=2,2 Гц, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,30 мин; МС m/z 374,3/376,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
30.10	 <p>4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2-фтор-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=11,9 Гц, 2H), 7,35-7,31 (м, 2H), 4,58 (д, J=47,5 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 1,39 (д, J=1,9 Гц, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,32 мин; МС m/z 364,2/366,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
30.11*	 <p>4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-этинилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид.</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,76 (дт, J=11,7, 3,9 Гц, 2H), 3,67-3,59 (м, 2H), 3,38 (с, 1H), 2,19-2,13 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,95 мин; МС m/z 398,2/400,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
30.12	 <p>4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианопентил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 2,33-2,27 (м, 4H), 1,79-1,72 (м, 4H).</p>

	4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопентил)пиридин-2-карбоксамид	ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,24 мин; МС m/z 383,2/385,2 = [M+H] ⁺ (99% @ 215 нм)
30.13	 <p>4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2,2-дифтор-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 2H), 6,46 (т, J=57,0 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 1,44 (с, 6H)</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,53 мин; МС m/z 382,2/384,2 = [M+H]⁺</p>

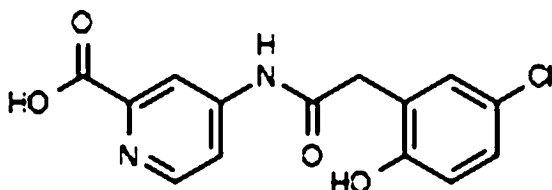
*Пример 30,11: амин, 4-этинилтетрагидропиран-4-амин гидрохлорид получали в соответствии с методикой, описанной в Journal of Organic Chemistry, 71(18), 7110-7112; 2006

Пример 31

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота

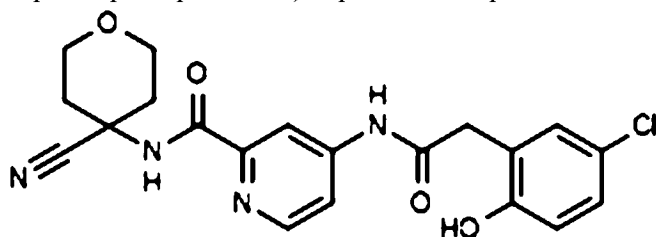


1M VBr_3 в ДХМ (308,67 мл, 308,67 ммоль) медленно прибавляли в течение 1 часа к суспензии 4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 8,1, стадия 2) (25,0 г, 77,17 ммоль, 99%) в ДХМ (500 мл) при 0-5°C в инертной атмосфере N_2 . Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и данный остаток суспендировали в EtOAc (500 мл) и воде (500 мл) при 0°C. Полученную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры, и водный слой довели до pH 4 путем прибавления по порциям насыщ. водн. NaHCO_3 (350 мл). Осадок собирали фильтрованием, промывали водой (2 x 100 мл), EtOAc (2 x 100 мл), диэтиловым эфиром (2 x 150 мл) и сушили в высоком вакууме в печи при 40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,72 (с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 8,53 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=5,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,6, 2,7$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,67 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,86 мин; MS m/z 306,9/308,9 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид



НАТУ (19,34 г, 50,86 ммоль) прибавляли к перемешиваемому раствору 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1) (13 г, 42,39 ммоль), 4-аминотетрагидропиран-4-карбонитрила (8,02 г, 63,58 ммоль) и

DIPEA (18,51 мл, 105,97 ммоль) в ДМФА (150 мл), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь разбавили 0,5 М водн. NaOH (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Прибавляли воду (500 мл) и EtOAc (500 мл), и полученный осадок удалили фильтрацией. Водную часть экстрагировали EtOAc (250 мл), и объединенные органические части промывали водой (2×750 мл), насыщ. NaHCO₃ (500 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (700 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-15% MeOH в EtOAc. Фракции продукта объединили и концентрировали *в вакууме*. Остаток последовательно очищали на силикагеле КР-NH, элюируя 50-100% EtOAc в гептане, затем 0-15% MeOH в EtOAc. Чистые фракции продукта объединили и концентрировали *в вакууме* и подвергли азеотропной перегонке с MeCN (3×500 мл) с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (уш. с, 1H), 9,83 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,86 (тд, J=12,5 Гц, 3,9 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,64-3,53 (м, 2H), 2,41-2,32 (м, 2H), 2,12-2,00 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,67 мин; MS m/z 415,2/417,2 = [M+H]⁺

Стадия 3: Перекристаллизация 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамида

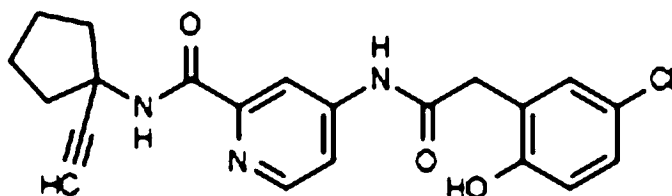
4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (стадия 2) (1881 мг, 4,44 ммоль) суспендировали в MeCN (16 мл) и нагревали при кипячении в течение 10 мин. Прибавляли дополнительную порцию MeCN (2 мл), и смесь нагревали при кипячении в течение 30 мин, в этот момент было замечено, что весь материал перешел в раствор. Нагревание уменьшили до 55°C, и в смесь вносили затравку кристалла 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамида. Температуру смеси поддерживали при 55°C в течение 1 часа, а затем оставили медленно охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Полученные кристаллы собирали фильтрованием, промывали минимальным объемом ледяного MeCN (~5 мл) и сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 2 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (уш. с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,86 (тд, J=12,5 Гц, 3,9 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,63-3,54 (м, 2H), 2,40-2,34 (м, 2H), 2,12-2,03 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,68 мин; MS m/z 415,3/417,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 31,2

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-этинилциклопентил)пиридин-2-карбоксамид



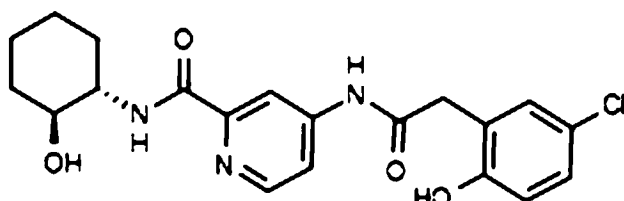
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1) и 1-этинилциклопентанамина гидрохлорида аналогично Примеру 31, стадии 2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 8,48-8,45 (м, 2H), 8,17 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,16 (с, 1H), 2,30-2,22 (м, 2H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 4H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,34 мин; МС m/z 398,2/400,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 31.3

4-[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетиамидо]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид



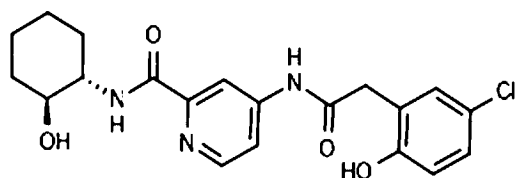
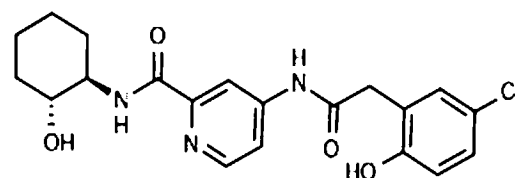
4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидроксициклогексил)пиридин-2-карбоксамид получали из 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1) и *транс*-2-аминциклогексанола аналогично Примеру 31, стадии 2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с (уш.), 1H), 9,82 (с (уш.), 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,60-3,53 (м, 1H), 3,45-3,41 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,67-1,57 (м, 2H), 1,30-1,18 (м, 4H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,64 мин; МС m/z 404,3/406,3 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 31.3а

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид или **4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид**

**(1S,2S)-изомер****(1R,2R)-изомер**

или

Хиральное разделение 4-[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Пример 31.3), используя сверхкритическую жидкостную хроматографию СВЭЖХ (15% метанол+0,2% DEA: 85% CO₂ с колонкой Chiralcel OJ-H 25 см при 4 мл/мин) дало указанное в заголовке соединение.

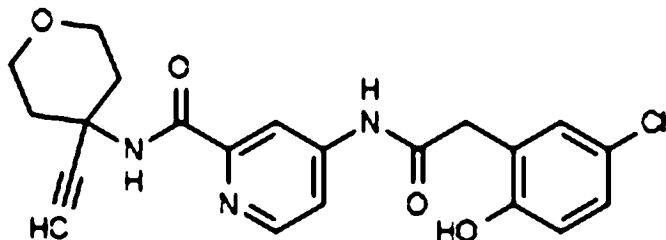
время удержания СВЭЖХ (второй элюируемый пик) = 23,32 мин МС (ИЭР полож.):
m/z=404,1 (M+H)+.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,69 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,61-3,53 (м, 1H), 3,47-3,41 (м, 1H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,68-1,58 (м, 2H), 1,28-1,23 (м, 4H).

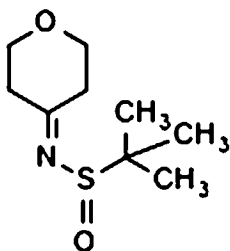
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,64 мин; МС m/z 404,2/406,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 31,4

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-этинитетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 2-Метил-N-тетрагидропиран-4-илиден-пропан-2-сульфинамид

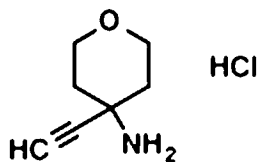


Раствор тетрагидропиран-4-она (2,4 г, 23,97 ммоль) в ТГФ (50 мл) в инертной атмосфере обрабатывали тетраэтоксититаном (9,57 г, 41,95 ммоль) с последующим прибавлением 2-метилпропан-2-сульфинамида (2,91 г, 23,97 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь вылили в насыщ. водн. NaHCO₃ (100 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Полученную суспензию отфильтровали и твердое вещество промыли водой (50 мл) и EtOAc (100 мл). Фильтрат отделяли, и водный слой еще раз промывали EtOAc (50 мл). Объединенные

органические порции промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного масла. Масло очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,74 мин; МС m/z 204,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-Этинилтетрагидропиран-4-амин гидрохлорид



Охлажденный (-78 °С) раствор этинил(триметил)силана (725 мг, 7,38 ммоль) в толуоле (10 мл) в атмосфере азота обрабатывали по каплям $n\text{-BuLi}$ (1,6М в смеси гексанов) (3,38 мл, 5,41 ммоль). После перемешивания при -78°С в течение 15 мин, смесь обрабатывали охлажденным (-78 °С) раствором 2-метил-N-тетрагидропиран-4-илиден-пропан-2-сульфинамида (500 мг, 2,46 ммоль) в толуоле (5 мл) и триметилалюминием (1,48 мл, 2,95 ммоль) через канулу. Перемешивание продолжали при -78°С в течение 2 часов, а затем раствор оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до 0°С и погасили насыщ. водн. Na_2SO_4 (~20 мл). Смесь отфильтровали и промывали EtOAc (~50 мл). Двухфазный фильтрат отделяли, и органическую часть дополнительно промывали водой (25 мл). Водный слой обратно экстрагировали EtOAc (50 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением белого твердого вещества с металлическим оттенком. Твердое вещество растворили в безводном диоксане (2 мл) и обрабатывали 4М HCl (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов, полученный осадок отфильтровали и промывали холодным диоксаном с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98 (с, 3H), 3,91 (с, 1H), 3,91-3,86 (м, 2H), 3,48 (тд, $J=11,9, 2,0$ Гц, 2H), 1,95 (тд, $J=12,4, 4,5$ Гц, 2H), 1,89-1,84 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,2 мин; МС m/z 126,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-этинилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид

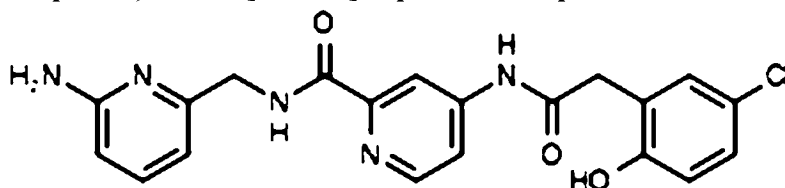
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1) и 4-этинилтетрагидропиран-4-амина гидрохлорида (стадия 2) аналогично Примеру 31, стадии 2.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,70 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,48 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,19 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=8,6, 2,7$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,76 (дт, $J=7,7, 4,0$ Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,66-3,60 (м, 2H), 3,38 (с, 1H), 2,18-2,13 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 2H).

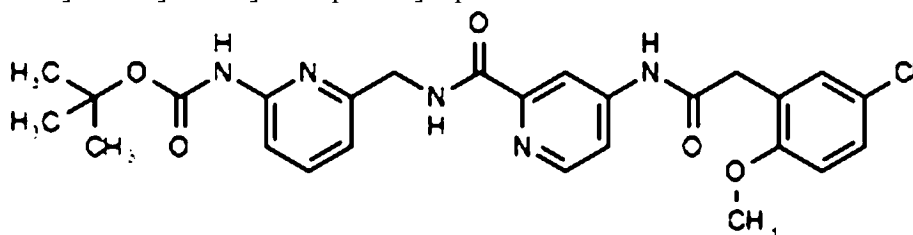
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,80 мин; МС m/z 414,2/416,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 32

N-[(6-Амино-2-пиридил)метил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил N-[6-[[[4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]метил]-2-пиридил]карбамат



К раствору 4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 8.1, стадия 2)(100 мг, 0,3 ммоль) в ДМФА (1 мл) прибавляли трет-бутил N-[6-(аминометил)-2-пиридил]карбамат (68 мг, 0,3 ммоль) с последующим прибавлением DIPEA (63 мкл, 0,36 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Прибавляли НАТУ (126 мг, 0,33 ммоль), и перемешивание продолжили при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разбавили H₂O (2 мл) и pH довели до pH 6 путем прибавления насыщ. водн. NH₄Cl. Смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растирали с MeCN и водой с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 9,23 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,32-7,29 (м, 2H), 7,03-7,00 (м, 1H), 6,91 (дд, J=6,9, 1,2 Гц, 1H), 4,49 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,78 мин; МС m/z 526,3/528,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: N-[(6-Амино-2-пиридил)метил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино] пиридин-2-карбоксамид

трет-Бутил-N-[6-[[[4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]метил]-2-пиридил]карбамат (стадия 1)(107 мг, 0,2 ммоль) прибавляли к охлажденной (0-5°C) суспензии 1М ВВгз в ДХМ (895 мкл, 0,9 ммоль) в ДХМ (1,1 мл). Ледяную баню удалили, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали *in vacuo*, и данный остаток разделяли между EtOAc (5 мл) и водой (4 мл). pH водного слоя довели до pH 7 путем прибавления насыщ.

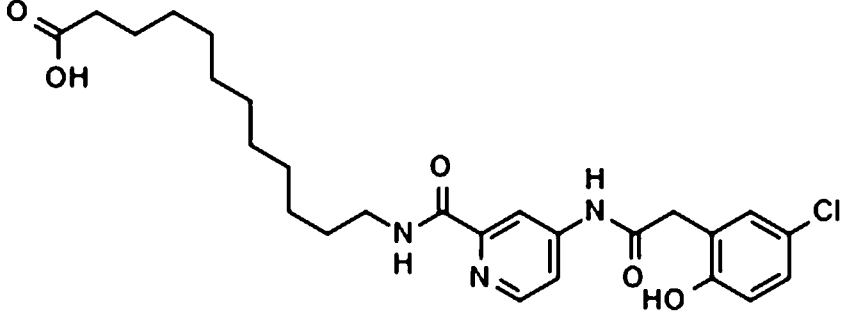
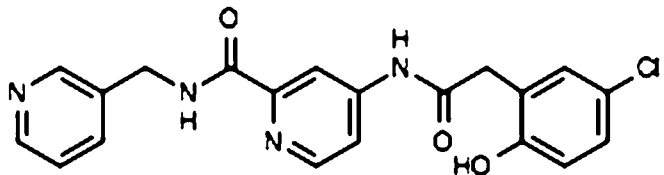
водн. NaHCO_3 , и органический слой отделили, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растирали в $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1), отфильтровали, промывали MeCN и сушили в высоком вакууме в печи с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества.

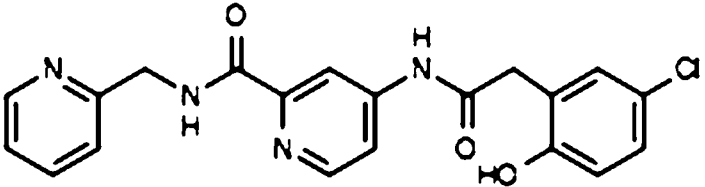
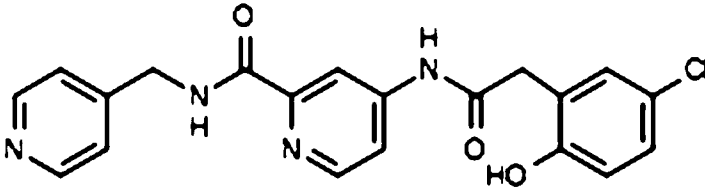
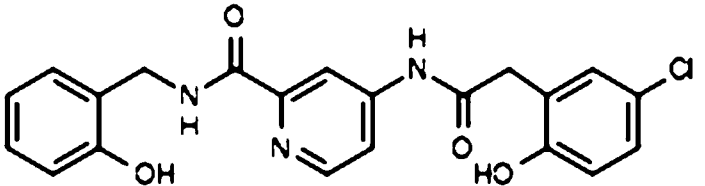
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 9,05 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,50 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=5,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=8,6, 2,7$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,93 (уш. с, 2H), 4,36 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,67 (с, 2H).

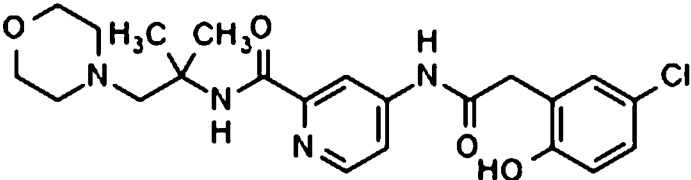
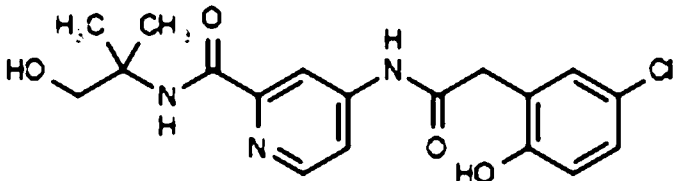
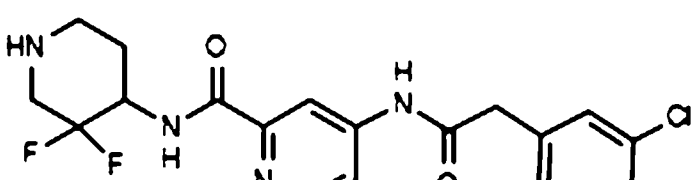
ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,70 мин; МС m/z 412,2/414,4 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @ 215 нм)

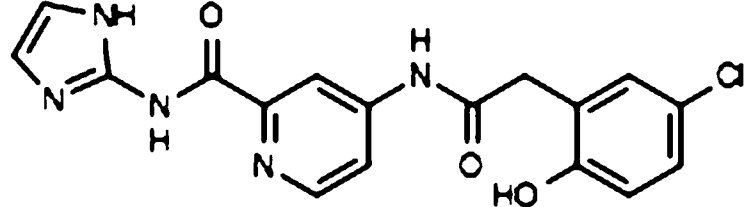
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 10) получали аналогично Примеру 32, заменяя трет-бутил-N-[6-(аминометил)-2-пиридил]карбамат (стадия 1) соответствующим коммерчески доступным амином.

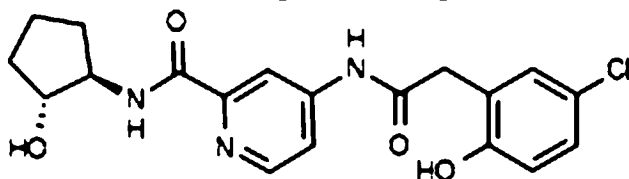
Таблица 10

Пример	Структура и наименование	¹H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]⁺,
32.1	 <p>12-[[4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]додекановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,47 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,24-8,17 (м, 1H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,40 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,27 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,67-1,55 (м, 4H), 1,42-1,26 (м, 14H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,71 мин; МС m/z 504,4/506,4 = [M+H]⁺</p>
32.2	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 (с, 1H), 9,89 (с, 1H), 9,40 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,55 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,51 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,80 мин; МС m/z 397,2/399,2 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)</p>

32.3	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 9,33 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,56-8,50 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,86 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,76 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,13 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,62 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,98 мин; МС m/z 397,2/399,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
32.4	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 9,43 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,52-8,46 (м, 2H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,51 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,63 мин; МС m/z 397,2/399,2 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)</p>
32.5	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2-гидроксифенил)метил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,35 дд, J=5,01, 0,52 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=1,71, 0,49, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,04-6,96 (м, 2H), 6,74-6,70 (м, 1H), 6,69-6,65 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,60 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,01 мин; МС m/z 412,2/414,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>

32.6	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметил-2-морфолиноэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,66 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,58-3,54 (м, 4H), 2,57 (с, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,24 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,80 мин; МС m/z 447,3/449,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
32.7	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,12 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,44 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,33 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,56 мин; МС m/z 378,2/380,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
32.8	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3,3-дифтор-4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,42 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,60-4,32 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,18-3,07 (м, 1H), 2,97-2,79 (м, 2H), 2,69-2,62 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 1H), 1,78-1,63 (м, 1H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,95 мин; МС m/z 425,2/427,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>

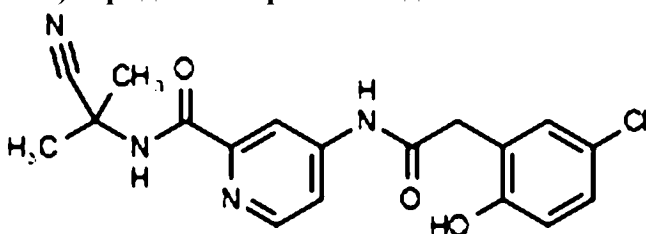
32.9	 <p data-bbox="347 391 1097 486">4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1232 167 2072 367">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,88 (с, 1H), 10,89-10,63 (м, 2H), 9,86 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,91 (м, 3H), 3,69 (с, 2H).</p> <p data-bbox="1232 391 2072 478">ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,65 мин; МС m/z 372,2/374,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
------	--	--

Пример 33**4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид**

К раствору 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1)(100 мг, 0,33 ммоль), (1R,2R)-2-аминоциклопентанола гидрохлорида (45 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (228 мкл, 1,3 ммоль) в ДМФА (2 мл) прибавляли HATU (149 мг, 0,39 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разделили между EtOAc (10 мл) и водой (15 мл), затем промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл). Объединенные водные промывки экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле, используя систему Biotage Isolera 11 г KP-NH, элюируя 0-15% MeOH в EtOAc, дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,89-1,81 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 2H), 1,54-1,42 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,50 мин; MS m/z 390,3/392,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 34**4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид**

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1)(4,0 г, 13,04 ммоль) и 2-амино-2-метил-пропаннитрил гидрохлорид (3,15 г, 26,08 ммоль) суспендировали в ДМФА (40 мл) и обрабатывали DIPEA (9,11 мл, 52,17 ммоль) и перемешивали с образованием раствора. Прибавляли HATU (5,95 г, 15,65 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь разбавили водой (60 мл) и 4:1 EtOAc/гептан (100 мл). Двухфазную суспензию фильтровали, используя минимальное количество EtOAc, и органическую часть отделяли, промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Очистка

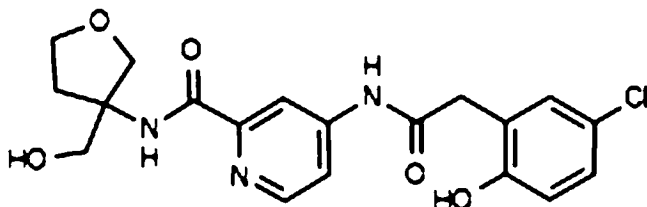
остатка хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане с последующим элюированием 0-100% MeOH в EtOAc давала желтое стеклообразное твердое вещество. ТВМЕ (10 мл) прибавляли к твердому веществу, и смесь нагревали до кипения (90 °С) и постепенно дополнительно прибавляли ТВМЕ (90 мл). MeCN прибавляли аликвотами по 0,5 мл до полного растворения (9 мл). Смесь охлаждали до 60 °С, затем до 0°С в течение 3 часов. Полученную смесь оставили стоять при комнатной температуре в течение 4 дней, а затем отфильтровали и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,72 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,81 мин; MS m/z 373,2/375,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 35

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид



4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновую кислоту (Пример 31, стадия 1) (150 мг, 0,49 ммоль) и DIPEA (256,27 мкл, 1,47 ммоль) суспендировали в ДМФА (2 мл) и обрабатывали (3-аминотетрагидрофуран-3-ил)метанолом (69 мг, 0,59 ммоль) и NATU (223 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем разделили между EtOAc (15 мл) и водой (15 мл). Органическую порцию промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл). Объединенные водные промывки экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Очистка хроматографией на силикагеле, используя систему Biotage Isolera 11г КР-NH, элюируя 0-15% ДХМ/MeOH, дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ=10,73 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 3,88-3,77 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,62-3,59 (м, 2H), 2,34-2,28 (м, 1H), 2,00-1,94 (м, 1H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,36 мин; MS m/z 406,3/408,3 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

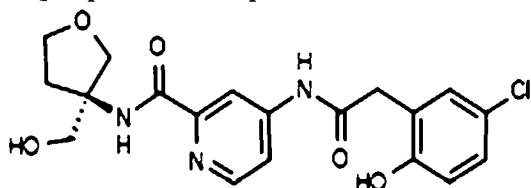
Пример 35a и 35b

Энантиомеры 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-илпиридин-2-карбоксамид

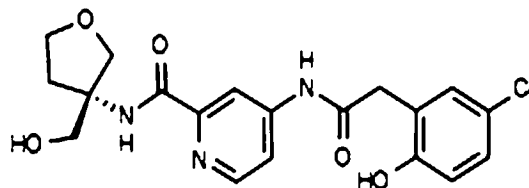
Хиральное разделение рацемического 4-[[2-(5-хлор-2-

гидроксифенил)ацетил]амино]-N-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-илпиридин-2-карбоксамид (Пример 35) с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка с хиральной фазой (5 мкл при 1 мг/мл MeOH+95/5% CO₂ / (ПРОН) + 0,5% IPAm с колонкой Chiralpak IG (300 мм x 4,6) 20 мкм при 2,4 мл/мин)] дало получить индивидуальные энантиомеры:

Пример 35a: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3R)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3S)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид



(R)-isomer



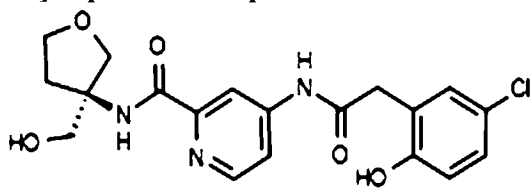
(S)-isomer

Первый элюируемый пик: время удержания СВЭЖХ =6,10 мин

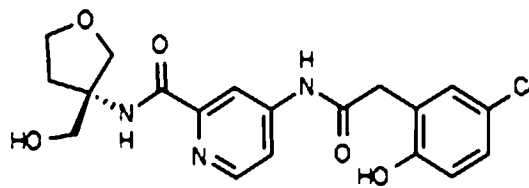
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,16 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,88-3,77 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,61 (м, 2H), 2,34-2,29 (м, 1H), 2,00-1,94 (м, 1H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,23 мин; МС m/z 406,2/408,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 35b: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3R)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3S)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид



(R)-isomer



(S)-isomer

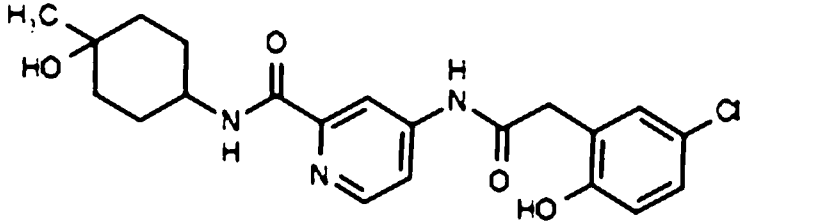
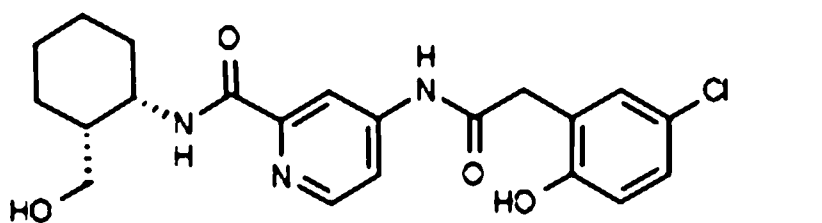
Второй элюируемый пик: время удержания СВЭЖХ =7,70 мин

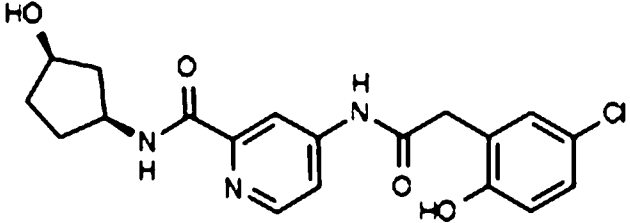
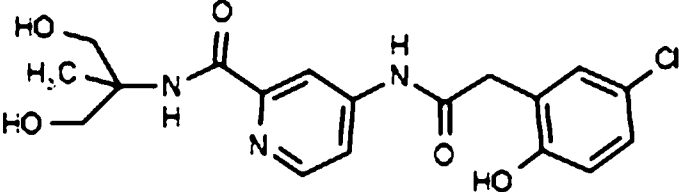
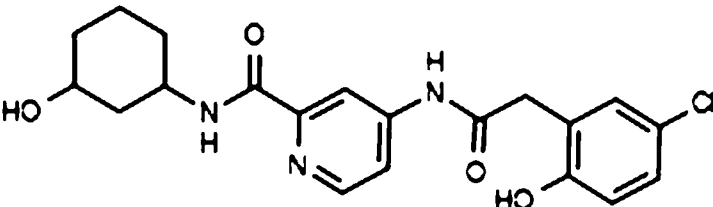
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 3,89-3,76 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,61 (д, J=3,0 Гц, 2H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 1H).

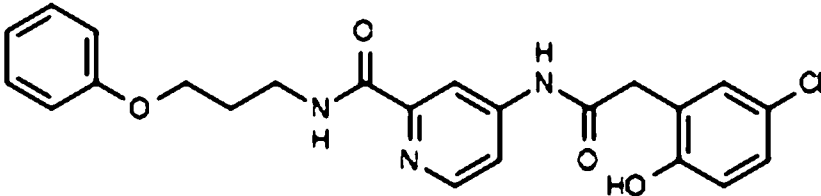
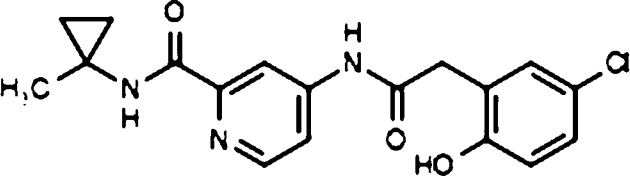
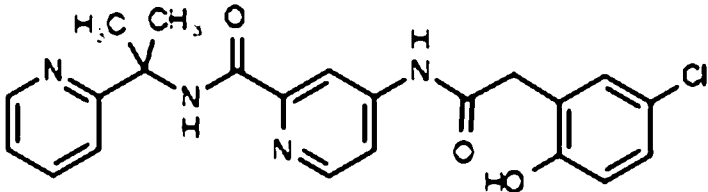
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,23 мин; МС m/z 406,2/408,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

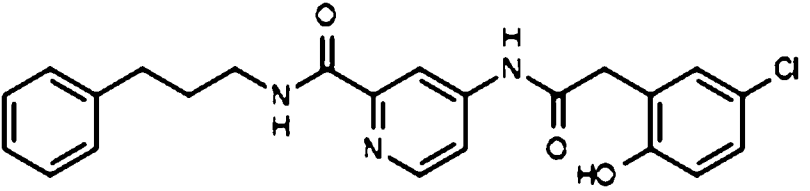
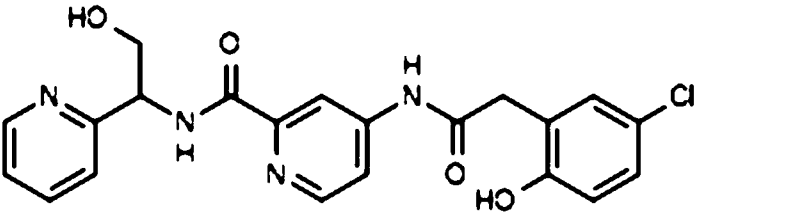
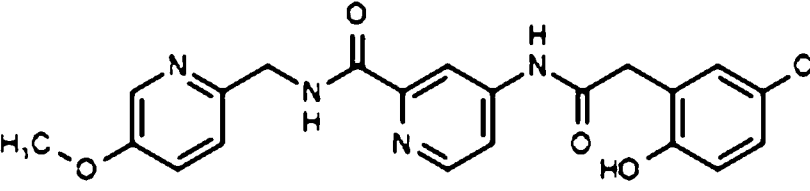
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 11) получали аналогично Примеру 35 как из 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1), так и из 3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензойной кислоты (Пример 41, стадии 3) и соответствующего коммерчески доступного амина.

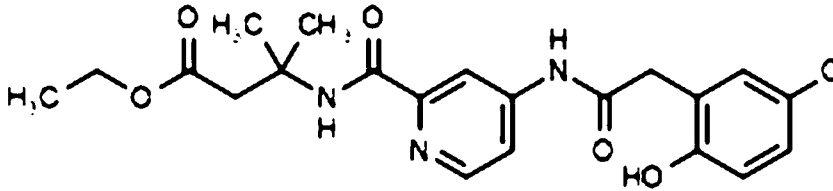
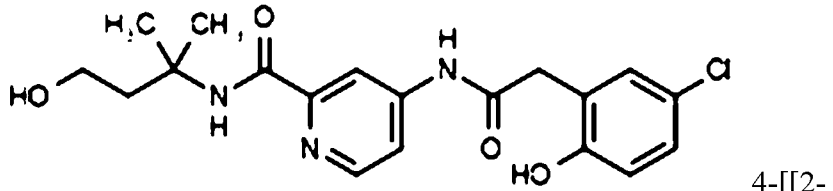
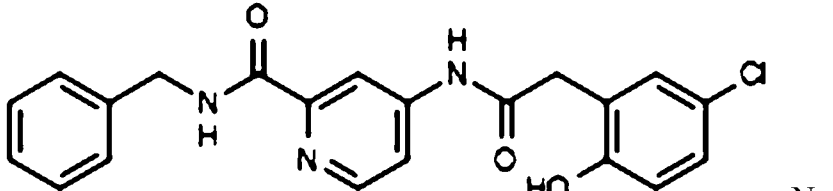
Таблица 11

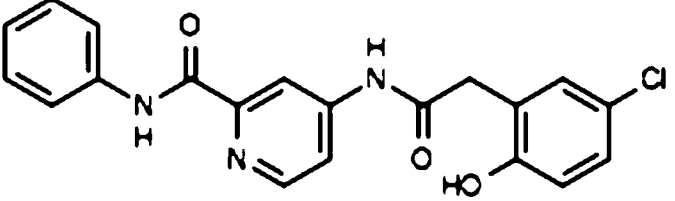
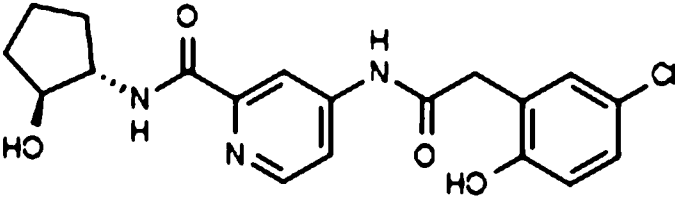
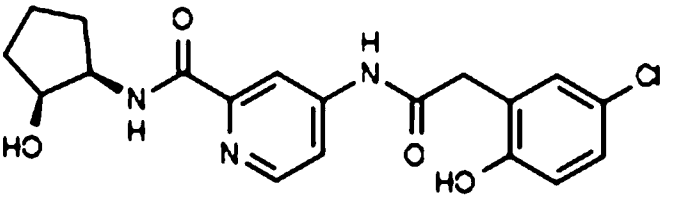
Пример	Структура и наименование	¹H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]⁺,
35.1	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиридин-2-карбоксамид в виде смеси стереоизомеров 6:4</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,46 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 8,43-8,23 (м, 1H), 8,18 (т, J=2,5 Гц, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J= 8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,35-4,00 (м, 1H), 3,84-3,67 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 4H), 1,49-1,34 (м, 2H), 1,17-1,10 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,52 мин; МС m/z 418,3/420,3 = [M+H] ⁺ (96% @ 215 нм)
35.2	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,2r)-2-(гидроксиметил)циклогексил]пиридин-2-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ=10,78 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,67 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,47 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5 Гц, 2,2, 1H), 7,21 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,63 (т, J=4,3 Гц, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,51-3,45 (м, 2H), 1,84 (с, 1H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,61-1,53 (м, 3H), 1,51-1,44 (м, 2H), 1,36-1,28 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,03 мин; МС m/z 418,3/420,3 = [M+H] ⁺ (99% @ 215 нм)

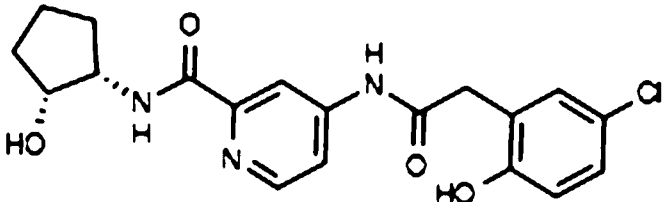
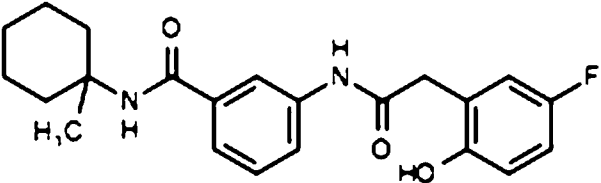
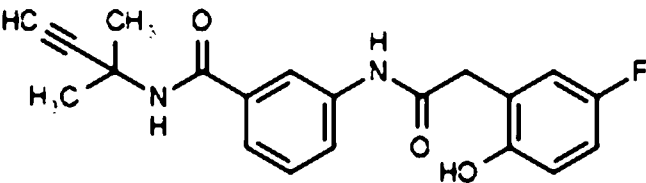
35.3	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,3r)-3-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,70 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J= 2,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J= 5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6 Гц, 2,7, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,81 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,01-1,93 (м, 2H), 1,75-1,65 (м, 3H), 1,61-1,55 (м, 1H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,36 мин; МС m/z 390,3/392,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
35.4	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,43 (д, J=5,6, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,08 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,96 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,59-3,62 (м, 2H), 3,48-3,51 (м, 2H), 1,29 (с, 3H),</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,21 мин; МС m/z 394,3/337,3 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)</p>
35.6	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-гидроксициклогексил)пиридин-2-карбоксамид в виде смеси стереоизомеров</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,54 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 1,82-1,74 (м, 3H), 1,75-1,64 (м, 1H), 1,62-1,55 (м, 1H), 1,55-1,49 (м, 1H), 1,49-1,39 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,56 мин; МС m/z 404,2/406,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

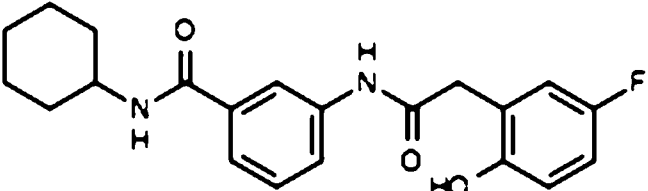
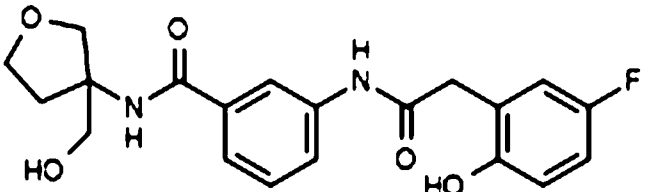
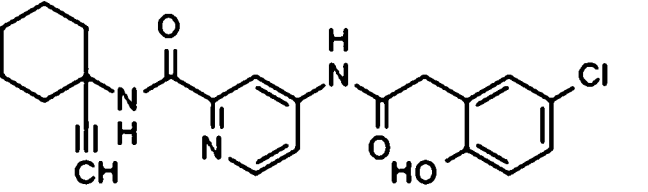
35.7	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-феноксипропил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,40 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,87 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,21 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,96-6,89 (м, 3H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,02 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,46 (к, J=6,7 Гц, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,45 мин; МС m/z 440,3/442,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
35.8	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,66 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,36 (с, 3H), 0,80-0,75 (м, 2H), 0,64-0,57 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,85 мин; МС m/z 360,1/362,1 = [M+H]⁺</p>
35.9	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-метил-1-(2-пиридил)этил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,76 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,34 мин; МС m/z 425,3/427,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

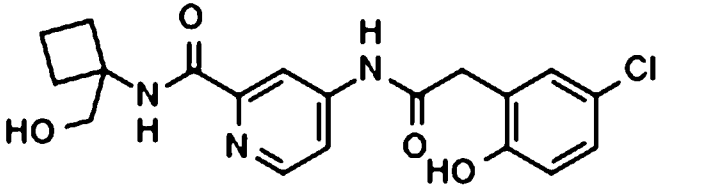
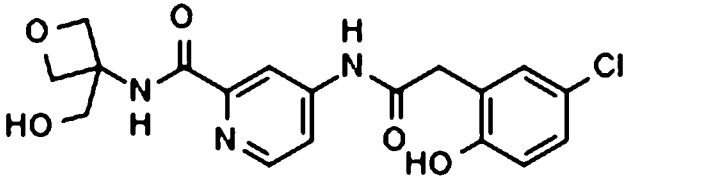
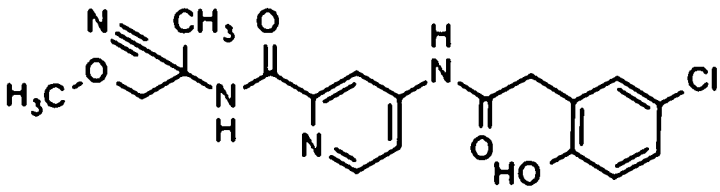
35.10	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-фенилпропил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,81 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,78 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 3H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 6,80 (д, 1H), 3,66 (с, 2H), 2,61 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,85 (п, J=7,6 Гц, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,53 мин; МС m/z 424,3/426,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
35.11	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (уш. с, 1H), 9,80 (уш. с, 1H), 9,08 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,60-8,55 (м, 1H), 8,53 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,76 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,10 (дт, J=8,2, 5,5 Гц, 1H), 5,03 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,67 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,09 мин; МС m/z 427,2/429,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
35.12	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(5-метокси-2-пиридил)метил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (уш. с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 9,23 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=9,5, 2,5 Гц, 2H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,54 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,67 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,39 мин; МС m/z 427,2/429,2 = [M+H]⁺</p>

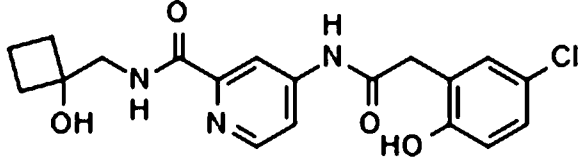
		(100% @ 215 нм)
35.13	 <p>Этил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метилбутаноат</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,81 (с, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,39 мин; МС m/z 434,3/436,3 = [M+H]⁺ (92% @ 215 нм)</p>
35.14	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,63 (т, J=4,7 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,56 (к, J=6,4 Гц, 2H), 1,86 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,41 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,56 мин; МС m/z 392,2/394,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
35.15	 <p>Бензил-N-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 9,25 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,31 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,20 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,48 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,23 мин; МС m/z 396,4/398,4 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

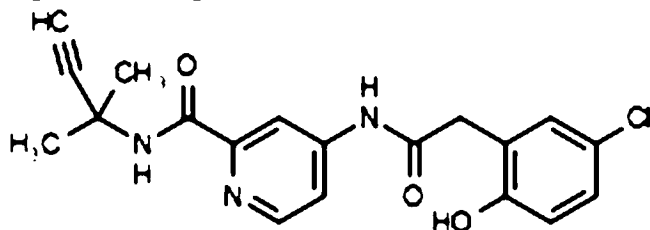
35.16	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-фенилпиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,92-7,86 (м, 3H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,69 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,41 мин; МС m/z 382,3/384,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
35.17	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,80 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,02-3,94 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,71-1,59 (м, 2H), 1,54-1,42 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,50 мин; МС m/z 390,2/392,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
35.18	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,43 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,05-3,98 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,64-1,57 (м, 1H), 1,56-1,46 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,58 мин; МС m/z 390,3/392,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

35.19	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,06-3,97 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,57-1,46 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,63 мин; МС m/z 390,3/392,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
35.20	 <p>3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,17 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 7,90 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,34 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,21 (д, J=13,3 Гц, 2H), 1,54-1,41 (м, 5H), 1,38-1,29 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 1,28-1,22 (м, 1H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,36 мин; МС m/z 385,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
35.21	 <p>N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,19 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,44 (дт, J=7,8, 1,29 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,08 (с, 1H), 1,59 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,67 мин; МС m/z 355,3 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>

35.22	 <p>N-Циклогексил-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,18 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,96 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,47 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,79-6,75 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,85-1,68 (м, 4H), 1,60 (д, J=12,6 Гц, 1H), 1,31 (к, J=10,7, 8,8 Гц, 4H), 1,18-1,06 (м, 1H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,03 мин; МС m/z 371,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
35.23	 <p>3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,18 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,50 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 3,89 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,81-3,73 (м, 3H), 3,69-3,61 (м, 4H), 2,22 (дт, J=12,8, 6,4 Гц, 1H), 2,05 (дт, J=12,9, 7,7 Гц, 1H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,98 мин; МС m/z 389,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
35.24	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-этинилциклогексил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,27 (с, 1H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 5H), 1,34-1,23 (м, 1H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,62 мин; МС m/z 412,1/414,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

35.25	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,21-8,14 (м, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,00 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,61 (д, J=4,7 Гц, 2H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,53 мин; МС m/z 390,2/392,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
35.26	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,18 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,73 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,53 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,70 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,11 мин; МС m/z 392,2/394,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
35.27	 <p>4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-метокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,86 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,67 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 1,71 (с, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,02 мин; МС m/z 403,2/405,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>

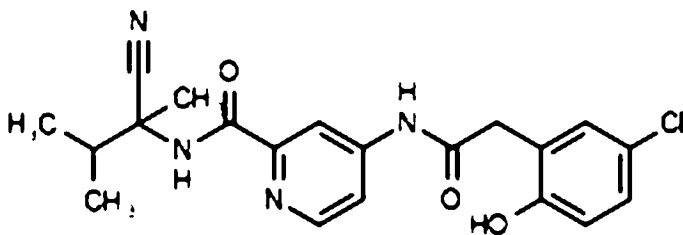
35.28	 <p data-bbox="369 414 1108 502">4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1-гидроксициклобутил)метил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1220 159 2072 470">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,68 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,42 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,43 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,00-1,86 (м, 4H), 1,70-1,57 (м, 1H), 1,57-1,41 (м, 1H).</p> <p data-bbox="1220 486 2072 582">ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,59 мин; МС m/z 390,1/392,1 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)</p>
-------	--	--

Пример 36**4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид**

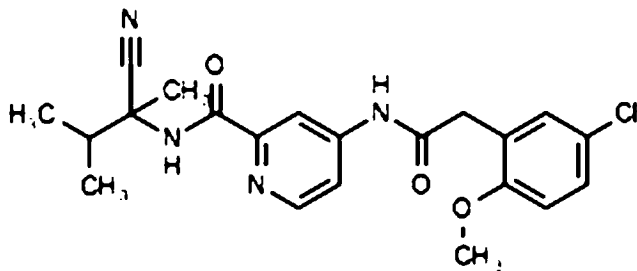
К раствору 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1) (20 г, 63,25 ммоль, 97%), 2-метилбут-3-ин-2-амина (7,99 мл, 75,9 ммоль) и DIPEA (16,57 мл, 94,88 ммоль) в ДМФА (315 мл) прибавляли NATU (28,86 г, 75,9 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали *in vacuo*, и данный остаток растворили в EtOAc и последовательно промывали 1M HCl, 1M NaOH и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Кислотную промывку экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали 1M NaOH и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением желтой пены. Пену абсорбировали на силикагель и очищали хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в смеси гептанов. Выделенный материал суспендировали в MeCN (50 мл) и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником до полного растворения всех твердых веществ. Полученный раствор оставили охлаждаться до комнатной температуры и выдерживали 8 часов с получением кристаллов. Кристаллы отфильтровали, промыли охлажденным на льду MeCN и сушили в вакуумной печи в течение ночи, чтобы получить порцию 1 указанного в заголовке соединения. Фильтрат объединили с нечистыми фракциями из хроматографии и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в смеси гептанов. Выделенный материал объединяли с порцией 1 и снова перекристаллизовывали при нагревании с обратным холодильником в MeCN. Раствор оставили охлаждаться и стоять при комнатной температуре с получением кристаллов, которые отфильтровали, промывали охлажденным на льду MeCN и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества, ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,71 (уш. с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,20 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,07 мин; MS m/z 372,1/374,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 37**4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1,2-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид**



Стадия 1: 4-[[2-(5-Хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1,2-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид



К раствору 4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 8.1, стадия 2) (100 мг, 0,31 ммоль) в ДМФА (2 мл) прибавляли DIPEA (0,06 мл, 0,33 ммоль) и NATU (124 мг, 0,33 ммоль), и данную смесь перемешивали в течение 15 мин. Полученную смесь обрабатывали 2-амино-2,3-диметилбутаннитрилом (37 мг, 0,33 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 55 минут. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного масла. Неочищенное масла адсорбировали на силикагель и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 10-100% EtOAc в гептане, с выходом масла. Масло растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,37-7,25 (м, 2H), 7,07-6,95 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 2,63-2,53 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,97 (д, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,21 мин; MS m/z 415,1/417,1 = [M+H]⁺ (95% @215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1,2-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид

Охлажденный (0°C) раствор 4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1,2-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (84 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (2 мл) обрабатывали 1M ВВr₃ в ДХМ (962 мкл, 0,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь погасили метанолом (1 мл), полученную смесь выпарили *в вакууме*. Остаток повторно растворили в EtOAc и промывали насыщенным NaHCO₃ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворили в ДМСО:MeOH (800 мкл, 1:1), отфильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, стандартный метод элюирования). Фракции продукта объединили, концентрировали *в*

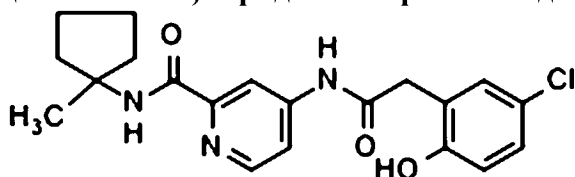
вакууме, и данный остаток повторно растворили в MeCN:H₂O (5 мл, 1:2) и подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,76 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 2,56 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,97 (д, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,25 мин; MS m/z 401,2/403,2 = [M+H]⁺ (100% @215 нм)

Пример 38

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
1-метилциклопентил)пиридин-2-карбоксамид



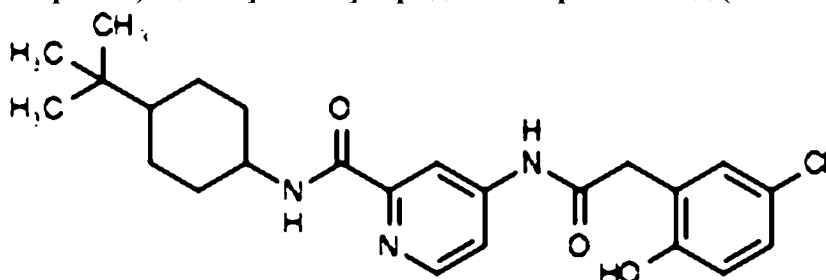
4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновую кислоту (Пример 31, стадия 1) (100 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,3 ммоль) суспендировали в ДМФА (2,1 мл) и обрабатывали 1-метилциклопентанамина гидрохлоридом (66 мг, 0,49 ммоль) с последующим прибавлением HATU (149 мг, 0,39 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (10 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл), водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в MeOH (800 мкл), отфильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 6H), 1,43 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,54 мин; MS m/z 388,2/390,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 39

N-(4-трет-Бутилциклогексил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (1:1 смесь цис/транс)



4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновую кислоту (Пример 31, стадия 1) (150 мг, 0,49 ммоль) и DIPEA (0,26 мл, 1,47 ммоль) суспендировали в ДМФА (1,95 мл) и обрабатывали 4-трет-бутилциклогексанамином (1:1 смесь цис/транс) (91 мг, 0,59 ммоль) и NATU (223 мг, 0,59 ммоль), и данную смесь перемешивали в течение 3 часов. Смесь разбавили EtOAc (10 мл), и органические фазы промывали насыщенным водным NaHCO₃ (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворили в ДМСО:MeCN (800 мкл, 1:1), отфильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования). Фракции продукта объединили, нейтрализовали насыщенным гидрокарбонатом натрия и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

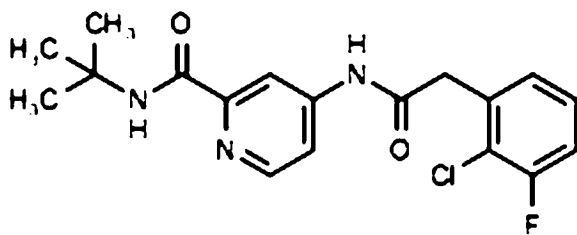
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,95-10,61 (м, 2H), 9,93-9,68 (м, 2H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,13 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,68-3,65 (м, 4H), 1,93-1,83 (м, 4H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,69-1,60 (м, 2H), 1,60-1,51 (м, 2H), 1,42-1,33 (м, 2H), 1,24 (с, 1H), 1,17-1,03 (м, 5H), 1,03-0,97 (м, 1H), 0,89-0,83 (м, 18H). Содержит смесь 1:1 цис- и транс-продуктов.

ЖХ-МС (Способ А): Rt 4,34 мин; MS m/z 444,4/446,4 = [M+H]⁺ (42% @ 215 нм)

ЖХ-МС (Способ А): Rt 4,36 мин; MS m/z 444,4/446,4 = [M+H]⁺ (52% @ 215 нм)

Пример 40

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



К раствору 2-(2-хлор-3-фторфенил)уксусной кислоты (146 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (3 мл) прибавляли DIPEA (271 мкл, 1,55 ммоль), 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) (100 мг, 0,52 ммоль) и NATU (236 мг, 0,62 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Полученную смесь разделили между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), и водную порцию экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества.

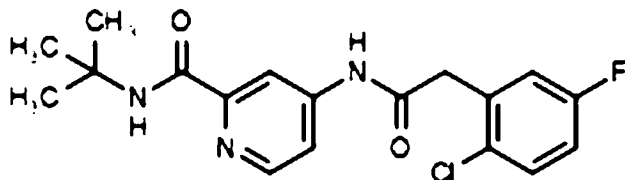
¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H),

8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,75 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 7,21-7,10 (м, 2H), 3,94 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,49 мин; МС m/z 364,2/366,2 = [M+H]⁺ (100%@215)

Пример 40,1

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-5-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



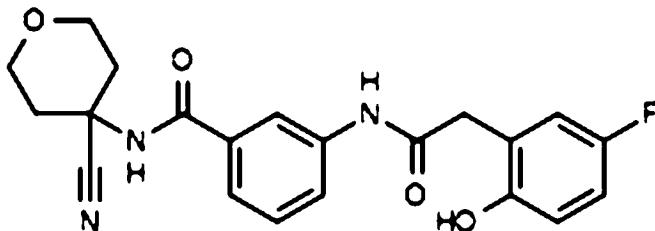
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) и 2-(2-хлор-5-фторфенил)уксусной кислоты аналогично Примеру 40.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,90 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,8, 5,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 7,20 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

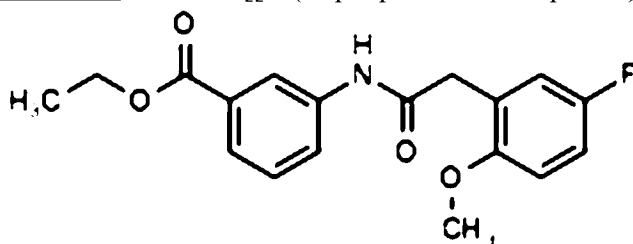
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,51 мин; МС m/z 364 = [M+H]⁺

Пример 41

N-(4-Цианотetraгидропиран-4-ил)-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид



Стадия 1: Этил-3-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензоат

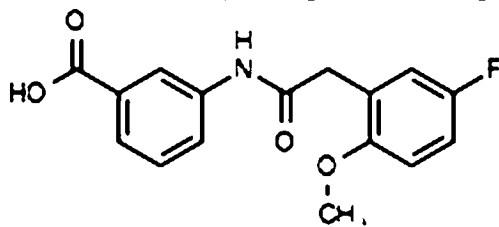


Смесь этил-3-аминбензоата (300 мг, 1,82 ммоль) и 2-(5-фтор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (334 мг, 1,82 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) обрабатывали 50% ТЗР® раствор в EtOAc (2,31 мл, 1,82 ммоль) и TEA (634 мкл, 3,63 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, смесь разделили между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в гептане, дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,31 (с, 1H), 8,26 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,63 (дт, J=7,79, 1,2 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 7,07 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 4,31 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,20 мин; МС m/z 332,1 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: 3-[[2-(5-Фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензойная кислота

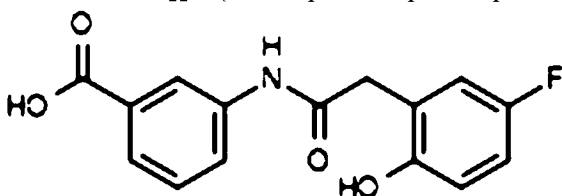


Этил-3-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензоат (стадия 1) (470 мг, 1,42 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) обрабатывали 2М водным раствором LiOH(2,84 мл, 5,67 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Летучие растворители удалили *в вакууме*, и водную порцию разбавили водой (100 мл) и подкисляли раствором 2М HCl до pH 2. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой (30 мл) и оставили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,92 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,23(т, J=1,7 Гц, 1H), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 7,07 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=9,0, 4,7 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,66 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,02 мин; МС m/z 304,0 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Стадия 3: 3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензойная кислота



К раствору 3-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензойной кислоты (стадия 2)(400 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавляли 1М ВВг₃ в ДХМ (5,17 мл, 5,17 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и неочищенный остаток разделили между водой (60 мл) и EtOAc (60 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде серо-фиолетового твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,24 (т, 1,7 Гц, 1H), 7,87-7,79 (м, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,98 мин; МС m/z 290,0 = [M+H]⁺ (89% @ 215 нм)

Стадия 4:

N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-3-[[2-(5-фтор-2-

гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид

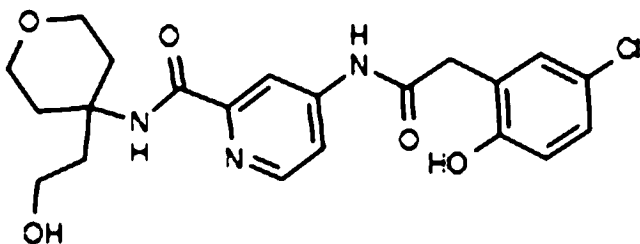
Указанное в заголовке соединение получали из 3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензойной кислоты (стадия 3) и 4-аминотetraгидропиран-4-карбонитрила аналогично Примеру 1.1, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,27 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,05 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,52 (д, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,87 (дт, J=12,2, 4,0 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H), 2,35-2,28 (м, 2H), 2,04-1,97 (м, 2H).

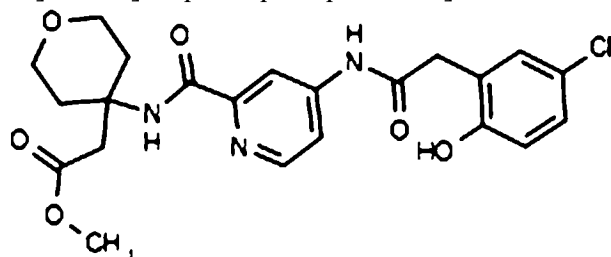
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,41 мин; МС m/z 398,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 42

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(2-гидроксиэтил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: Метил-2-[4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-ил]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали из метил-2-(4-аминотetraгидропиран-4-ил)ацетата и 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1) аналогично Примеру 33.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,71-3,66 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,53-3,45 (м, 5H), 2,91 (с, 2H), 2,33-2,27 (м, 2H), 1,79-1,72 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,06 мин; МС m/z 462,1 = [M+H]⁺ (87% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(2-гидроксиэтил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамид

Охлажденный (-78°C) раствор метил-2-[4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-ил]ацетата (стадия 1) (50 мг, 0,11 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) обрабатывали 2,4М литийалюминийгидридом в ТГФ (90 мкл, 0,22 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение

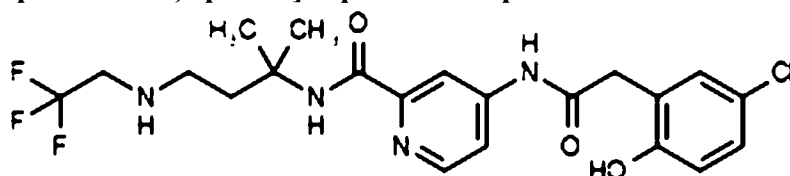
10 мин. Дополнительную порцию 2,4 М литийалюминийгидрида в ТГФ (45 мкл, 0,11 ммоль) прибавляли и перемешивание продолжили при -78°C в течение 5 минут. Полученную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Прибавляли 2М NaOH (3 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл). Органическую фазу промывали раствором тартрата калия-натрия (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Очистка препаративной ВЭЖХ (кислый pH, стандартный метод элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,47 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,83 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=8,6, 2,7$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,38 (с, 1H), 3,68-3,62 (м, 4H), 3,51-3,45 (м, 4H), 2,31-2,24 (м, 2H), 1,99 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,68-1,61 (м, 2H).

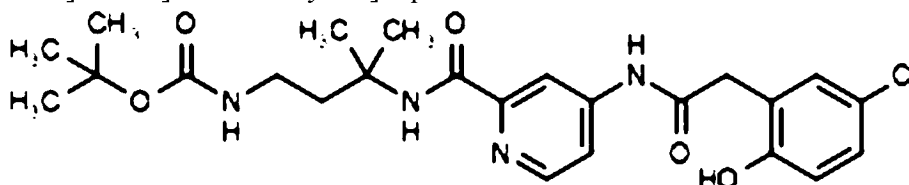
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,32 мин; МС m/z 434,2/434,6 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @ 215 нм)

Пример 43

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1,1-диметил-3-(2,2,2-трифторэтиламин)пропил]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: трет-Бутил-N-[3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метилбутил]карбамат

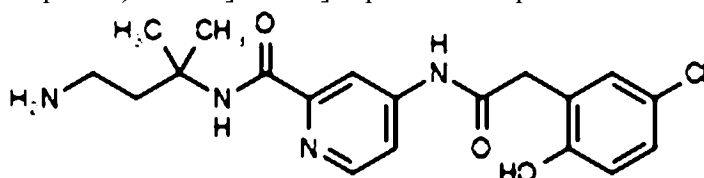


Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-N-(3-амино-3-метилбутил)карбамата и 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1) аналогично Примеру 33.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,33 (с, 9H), 1,37 (с, 6H), 1,85-1,93 (м, 2H), 2,91-2,98 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,79 (д, $J=8,6$, 1H), 7,11 (дд, $J=8,6, 2,7$, 1H), 7,20 (д, $J=2,7$, 1H), 7,81 (дд, $J=5,5, 2,2$, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,17 (д, $J=2,0$, 1H), 8,44 (д, $J=5,5$, 1H), 10,84 (с, 1H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,18 мин; МС m/z 491/493 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (92% @ 215 нм)

Стадия 2: N-(3-Амино-1,1-диметилпропил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

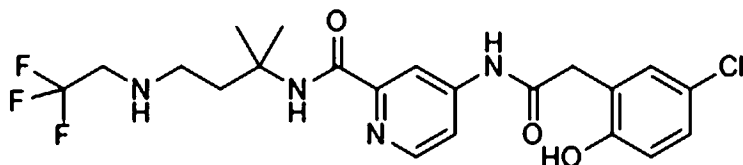


трет-Бутил-N-[3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метил-бутил]карбамат (стадия 1) (302 мг, 0,62 ммоль) растворили в 20% ТФУ в ДХМ (2,0 мл), и данную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученную смесь загружали под действием силы тяжести на 2 г картридж Isolute® SCX-2, промывая колонку 1:1 ДХМ/МеОН (100 мл). Продукт элюировали 1:1 ДХМ/ 1М NH₃ в МеОН (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,13 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 2,65-2,63 (м, 2H), 1,83-1,77 (м, 2H), 1,39 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,86 мин; MS m/z 391,1/393,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия 3: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1,1-диметил-3-(2,2,2-трифторэтиламин)пропил]пиридин-2-карбоксамид



Раствор

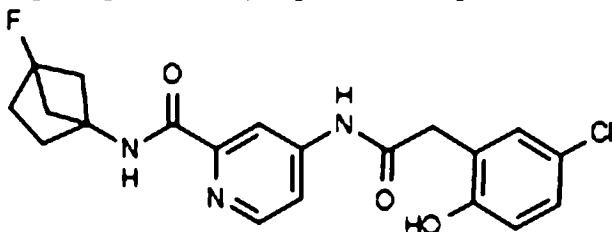
N-(3-амино-1,1-диметилпропил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 2) (39 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывали 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонатом (0,015 мл, 0,10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Прибавляли дополнительную порцию 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (0,015 мл, 0,10 ммоль), и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и очистка неочищенного продукта хроматографией на силикагеле, элюируя 75% EtOAc в гептане (изократический градиент) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,22-3,15 (м, 2H), 2,67-2,64 (м, 2H), 2,35-2,31 (м, 1H), 1,90-1,85 (м, 2H), 1,38 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,10 мин; MS m/z 473,2/475,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 44

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид



К раствору 4-фторбицикло[2.1.1]гексан-1-амина гидрохлорида (21 мг, 0,14 ммоль),

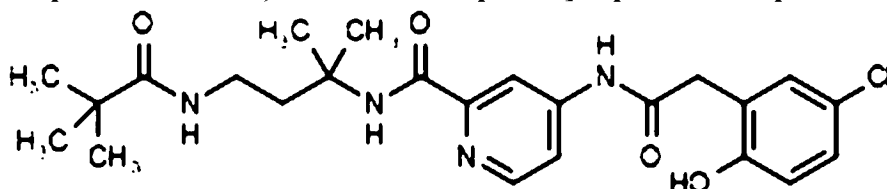
DIPEA (0,09 мл, 0,52 ммоль) и 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1) (40 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (1 мл) прибавляли HATU (55 мг, 0,14 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в ДМСО:MeCN:H₂O (1,4 мл, 3:3:1), отфильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (щелочной pH, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,47 (дд, J=5,5, 0,5 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=1,7, 0,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,22-2,11 (м, 4H), 2,09-2,05 (дд, 2H), 1,96-1,89 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,21 мин; MS m/z 404,3/406,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 45

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(2,2-диметилпропаноиламин)-1,1-диметилпропил]пиридин-2-карбоксамид



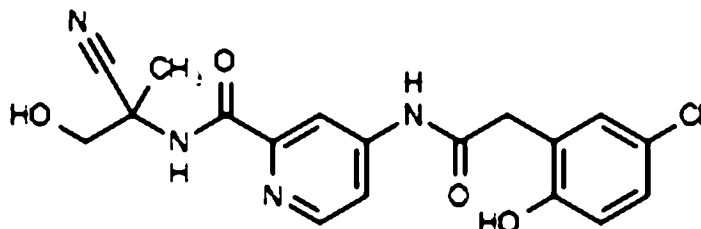
Указанное в заголовке соединение получали из N-(3-амино-1,1-диметилпропил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Пример 43, стадия 2) и 2,2-диметилпропановой кислоты аналогично Примеру 33.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,40 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,12-3,02 (м, 2H), 1,95-1,87 (м, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,04 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,0 мин; MS m/z 475,4/477,4 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 46

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид



4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновую кислоту (Пример 31, стадия 1) (120 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (273 мкл, 1,57 ммоль) суспендировали в ТГФ (2 мл) и обрабатывали 2-амино-3-гидрокси-2-метил-пропаннитрилом гидрохлоридом (64 мг, 0,47 ммоль) с последующим прибавлением HATU (179 мг, 0,47 ммоль). После

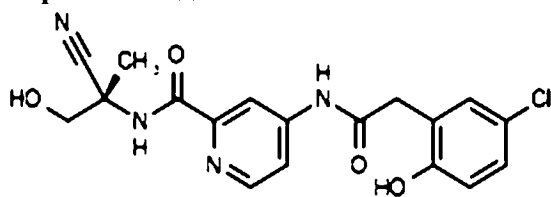
перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов, полученную смесь разделили между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Органическую порцию отделили, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% ТВМЕ в гептане 0-100% ТВМЕ в MeOH. Полученный остаток растворили в ДМСО:MeOH (1200 мкл, 1:1) и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования), и фракции продукта концентрировали *в вакууме* для удаления летучих органических фракций. Полученную водную смесь обрабатывали насыщ. водн. NaHCO_3 (3 мл) и ДХМ (5 мл) и встряхивали до тех пор, пока она не стала прозрачной. Органическую порцию отделили фильтрованием через гидрофобную фритту PTFE и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,80 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,90 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,81 (дд, J=10,9, 5,4 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=10,9, 5,2 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 1,66 (с, 3H).

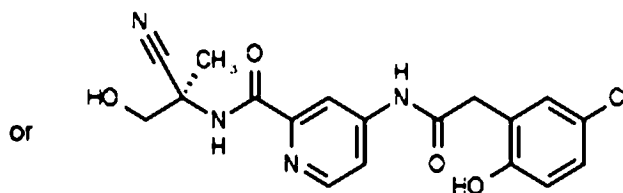
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,47 мин; MS m/z 389,3/391,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @ 215 нм)

Хиральное разделение рацемического 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксиамида с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка с хиральной фазой: 25% этанол: 75% CO_2 с колонкой Chiralpak IC 25 см при 4 мл/мин] дало получить индивидуальные энантиомеры:

Пример 46a: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксиамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксиамид



(S)-isomer



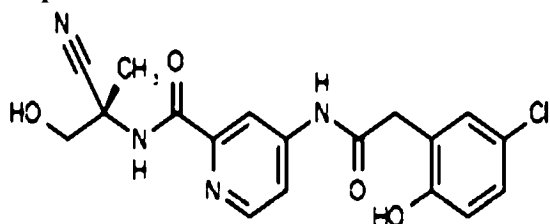
(R)-isomer

Первый элюируемый пик: время удержания СВЭЖХ=8,89 мин; MS m/z 389,0/391,0
 ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,86 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,90 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,81 (дд, J=11,0, 4,6 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=11,3, 4,7 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,66 (с, 3H).

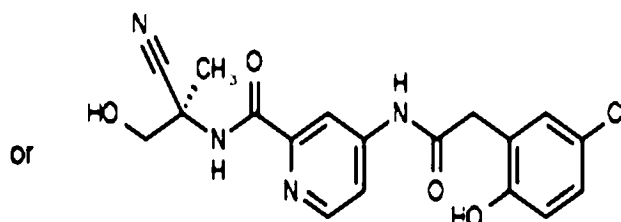
100% e.e

Пример 46b: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксиамид или 4-[[2-(5-хлор-2-

гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид



(S)-isomer



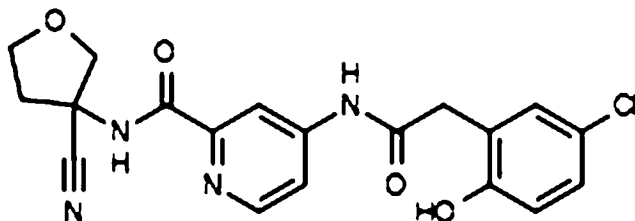
(R)-isomer

Второй элюируемый пик: время удержания СВЭЖХ=10,84 мин; МС m/z 389,0/391,0
 1Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,98 (с, 1Н), 9,82 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,86 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1Н), 7,20 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 7,10 (дд, J=8,5, 2,7 Гц, 1Н), 6,78 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 5,90 (с, 1Н), 3,82 (дд, J=10,7, 3,3 Гц, 1Н), 3,73 (дд, J=10,4, 2,9 Гц, 1Н), 3,67 (с, 2Н), 1,66 (с, 3Н).

88% е.е.

Пример 47

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-карбоксамид



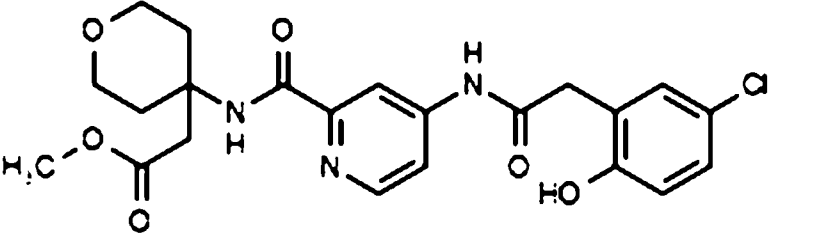
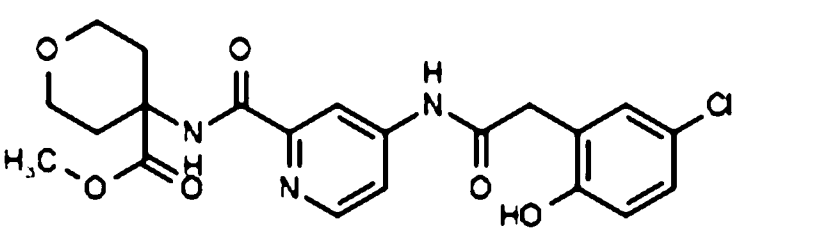
К смеси, содержащей 3-аминтетрагидрофуран-3-карбонитрил гидрохлорид (31 мг, 0,21 ммоль) и 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновую кислоту (Пример 31, стадия 1) (60 мг, 0,18 ммоль, 90%) в ДМФА (2 мл), прибавляли EDCI (74 мг, 0,39 ммоль), HOAt (53 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (123 мкл, 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученную смесь разбавили водой (10 мл), затем подкисляли 10% водным раствором лимонной кислоты до pH 4 и экстрагировали ДХМ (10 мл). Органический слой отделили, используя фриттированную пробирку PTFE и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования), и фракции продукта подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

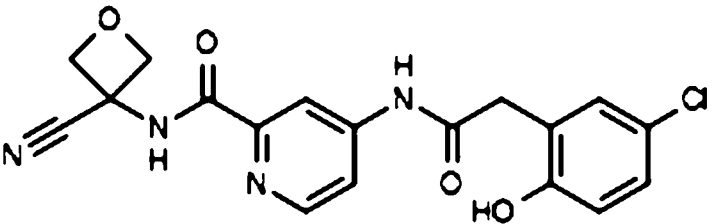
1Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (с, 1Н), 9,85 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 8,22 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,88 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1Н), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 4,27 (д, J=9,5 Гц, 1Н), 4,04 (д, J=9,5 Гц, 1Н), 3,97-3,91 (м, 1Н), 3,90-3,84 (м, 1Н), 3,68 (с, 2Н), 2,74-2,67 (м, 1Н), 2,65-2,58 (м, 1Н).

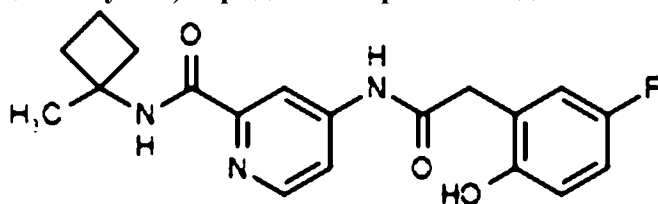
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,68 мин; МС m/z 401,1/403,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Соединения следующих табличных примеров (Таблица 12) получали аналогично Примеру 47, заменяя 3-аминотетрагидрофуран-3-карбонитрил гидрохлорид соответствующим коммерчески доступным амином.

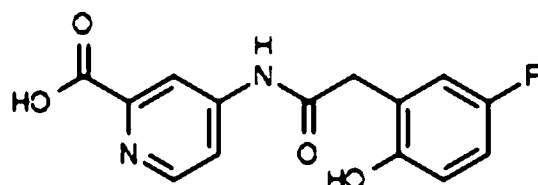
Таблица 12

Пример	Структура и наименование	1H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]+,
47.1	 <p>Метил-2-[4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-ил]ацетат</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,71 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,72-3,67 (м, 4H), 3,54-3,48 (м, 5H), 2,92 (с, 2H), 2,35-2,28 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,80 мин; МС m/z 462,2/464,1 = [M+H]+ (98% @ 215 нм)</p>
47.2	 <p>Метил-4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-карбоксилат</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,69 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,71 (дт, J=11,7, 4,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,60-3,55 (м, 2H), 2,13-2,08 (м, 2H), 2,06-1,99 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,72 мин; МС m/z 448,2/450,2 = [M+H]+ (100% @ 215 нм)</p>

47.3	 <p data-bbox="392 422 1108 510">4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианооксетан-3-ил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1243 159 2072 414">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,77 (уш. с, 1H), 10,07 (с, 1H), 9,84 (уш. с, 1H), 8,54 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,94 (д, J=7,6 Гц, 2H), 4,84 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H).</p> <p data-bbox="1243 430 2072 518">ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,59 мин; МС m/z 387,1/389,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
------	---	--

Пример 48**4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид**

Стадии 1-3: 4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали из метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата и 2-(5-фтор-2-метоксифенил)уксусной кислоты аналогично Примеру 41, стадиям 1-3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 1,7 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=9,2, 3,0 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H).

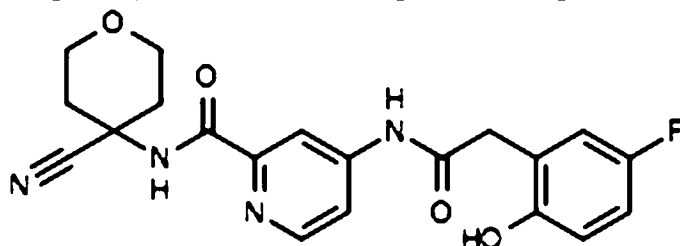
ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,76 мин; МС m/z 291,0 = [M+H]⁺ (84% @ 215 нм)

Стадия 4: 4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадии 1-3) и 1-метилциклобутанамина гидрохлорида аналогично Примеру 47.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,43-2,35 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,47 (с, 3H).

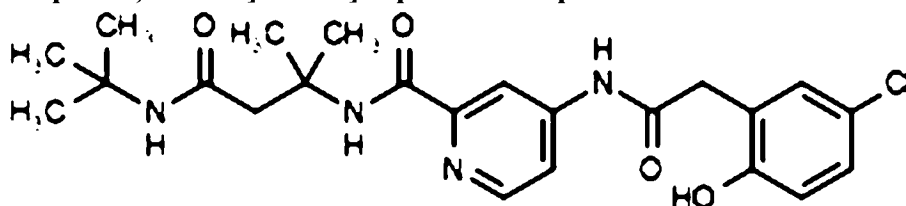
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,00 мин; МС m/z 358,2/359,2 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)

Пример 48,1**N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид**

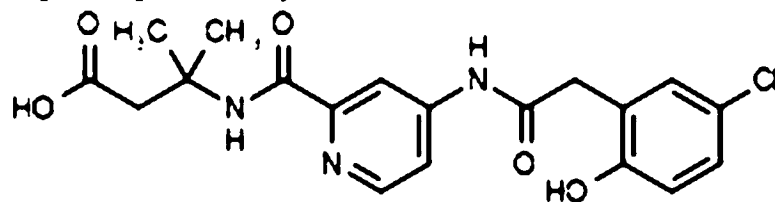
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 48, стадии 1-3) и 4-аминотетрагидропиран-4-карбонитрила аналогично Примеру 47.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,87 (дт, J=12,2, 3,8 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,63-3,56 (м, 2H), 2,41-2,35 (м, 2H), 2,12-2,04 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,45 мин; МС m/z 399,2/400,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 49**N-[3-(трет-Бутиламин)-1,1-диметил-3-оксо-пропил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид**

Стадия 1: 3-[[4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метилбутановая кислота



Раствор этил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метилбутаноата (Пример 35,13)(688 мг, 1,57 ммоль) в ТГФ (7,5 мл) обрабатывали 2М водным гидроксидом натрия (1,57 мл, 3,14 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь разделили между ДХМ (25 мл) и водой (10 мл) и прибавляли 2М водный KHSO₄ (10 мл). Двухфазный раствор перемешивали до осветления раствора. Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого вязкого геля.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,21 (с, 1H), 10,67 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,44 (д,

$J=5,5$, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,17 (д, $J=2,0$, 1H), 7,81 (дд, $J=5,5$, 2,2, 1H), 7,22 (д, $J=2,7$, 1H), 7,12 (дд, $J=8,6$, 2,7, 1H), 6,79 (т, $J=8,6$, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,73 (с, 2H), 1,48 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,04 мин; МС m/z 406,2/408,1 = $[M+H]^+$ (83% @ 215 нм)

Стадия 2: N-[3-(трет-Бутиламин)-1,1-диметил-3-оксопропил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

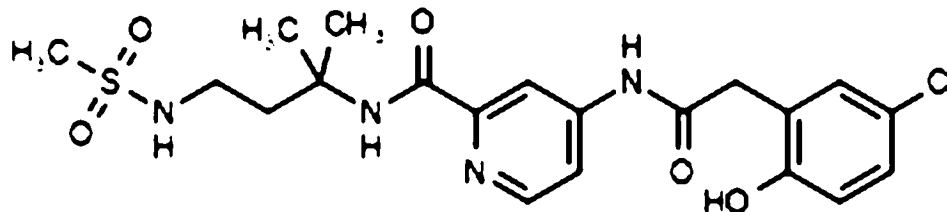
3-[[4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метилбутановую кислоту (стадия 1)(120 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (205 мкл, 1,17 ммоль) суспендировали в ТГФ (2 мл) и обрабатывали 2-метилпропан-2-амином (62 мкл, 0,59 ммоль) с последующим прибавлением НАТУ (179 мг, 0,47 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов, а затем разделили между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Органическую порцию отделили фильтрованием через гидрофобную фритту РТФЕ и концентрировали *в вакууме*. Очистка остатка препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,46 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,22 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,6$, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 2,38 (с, 2H), 1,45 (с, 6H),

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,16 мин; МС m/z 461,3/463,3 = $[M+H]^+$ (99% @ 215 нм)

Пример 50

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(метансульфонамидо)-1,1-диметилпропил]пиридин-2-карбоксамид



Раствор

N-(3-амино-1,1-диметилпропил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Пример 43, стадия 2)(76 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) обрабатывали K_2CO_3 (54 мг, 0,39 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Получали раствор метансульфонилхлорида (63,2 мкл в 1000 мкл в ТГФ), и к реакционной смеси по каплям прибавляли 250 мкл аликвоту и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь разделили между ДХМ и водой (8 мл 1:1), и органическую порцию отделили фильтрованием через гидрофобную фритту РТФЕ и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворили в ДМСО:МеОН (1200 мкл, 1:1) и очищали с помощью (кислый рН, метод раннего элюирования), и фракции первого главного пика продукта концентрировали *в вакууме*. Полученную мутную водную смесь обрабатывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (3 мл) и ДХМ (5 мл), и двухфазный раствор перемешивали до получения прозрачного двухфазного раствора. Органическую порцию отделили фильтрованием через гидрофобную фритту РТФЕ и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в

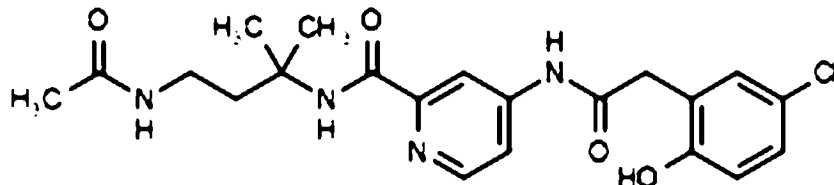
заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,79 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5, 1H), 8,18 (д, J=1,9, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2, 1H), 7,21 (д, J=2,7, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7, 1H), 6,92 (т, J=5,8, 1H), 6,79 (д, J=8,6, 1H), 3,66 (с, 2H), 2,95 (дт, J=10,9, 5,9, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,97-2,06 (м, 2H), 1,38 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,73 мин; MS m/z 469,2/471,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 51

N-(3-Ацетамидо-1,1-диметилпропил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Раствор

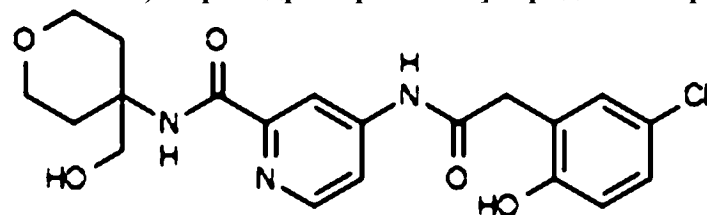
N-(3-амино-1,1-диметилпропил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (ТФУ соли из Примера 43, стадия 2) (100 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) обрабатывали DIPEA (113 мкл, 0,65 ммоль) с последующим прибавлением уксусного ангидрида (17 мкл, 0,18 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Прибавляли 1М водный NaOH (0,5 мл), и перемешивание продолжили при комнатной температуре в течение 1 часа. Прибавляли дополнительную порцию 1М водного NaOH (0,5 мл) с последующим прибавлением MeOH (~0,25 мл), и данную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь разделили между ДХМ (5 мл) и водой (3 мл), и органическую порцию отделили. Водный слой концентрировали *in vacuo*, и неочищенный остаток растворили в 1:1 ДХМ/MeOH и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% ТВМЕ в гептане, с последующим элюированием MeOH в ТВМЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного белого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,40 (д, J=5,5, 1H), 8,11 (д, J=1,8, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,75 (дд, J=5,5, 2,1, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,2, 1H), 6,64 (д, J=8,1, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,00-3,09 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,51 мин; MS m/z 433,3/435,3 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 53

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(гидроксиметил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамид



К охлажденному (-78°C) раствору метил-4-[[4-[[2-(5-хлор-2-

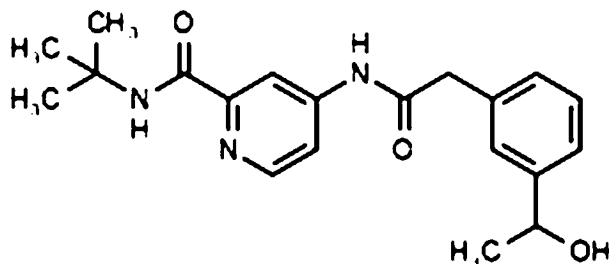
гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-карбоксилата (Пример 47,2) (52 мг, 0,1161 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) в атмосфере азота прибавляли по каплям раствор 2,4М литийалюминийгидрида в ТГФ (97 мкл, 0,23 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 45 минут, смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Растворитель удалили *in vacuo*, и очистка препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,47 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,82 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=8,6, 2,7$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 3,71-3,65 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,54-3,47 (м, 2H), 2,23-2,16 (м, 2H), 1,66 (ддд, $J=14,0, 10,2, 4,2$ Гц, 2H).

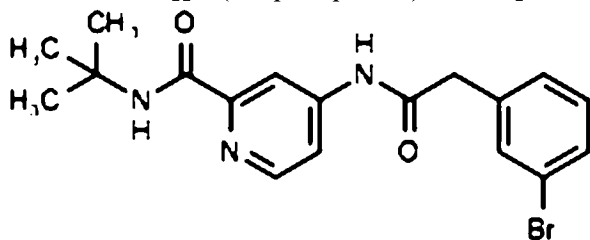
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,33 мин; MS m/z 420,1/422,1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98% @ 215 нм)

Пример 54

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 4-[[2-(3-Бромфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид

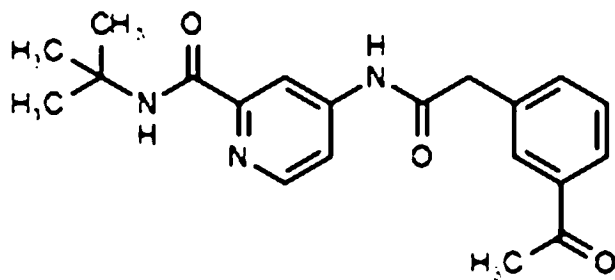


Указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-бромфенил)уксусной кислотой и 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) аналогично Примеру 21.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,47 (дт, J=6,9, 2,1 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,23 мин; МС m/z 390,1/392,1 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(3-Ацетилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид



Раствор 4-[[2-(3-бромфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (200 мг, 0,51 ммоль), 1-винилоксибутана (332 мкл, 2,56 ммоль), трифенилфосфина (27 мг, 0,1 ммоль) и ТЕА (107 мкл, 0,61 ммоль) в MeCN (1 мл) дегазировали азотом и обрабатывали Pd(OAc)₂ (12 мг, 0,05 ммоль). Смесь герметично закрыли и нагревали при 100°C в течение ночи. Прибавляли дополнительные порции 1-винилоксибутана (332 мкл, 2,56 ммоль), ТЕА (107 мкл, 0,61 ммоль), трифенилфосфина (27 мг, 0,1 ммоль) и Pd(OAc)₂ (12 мг, 0,05 ммоль), и нагревание продолжили при 100°C в течение дополнительных 8 часов. Полученную смесь отфильтровали через Celite® и промывали EtOAc. Фильтрат абсорбировали на силикагель, и очистка хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, дала получить указанное в заголовке соединение в виде оранжевого стеклообразного твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=5,5, 2,3 Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,13 мин; МС m/z 354,1 = [M+H]⁺ (93% @ 215 нм)

Стадия 3: N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

К раствору 4-[[2-(3-ацетилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (стадия 2) (45 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (1 мл) при 0°C прибавляли NaBH₄

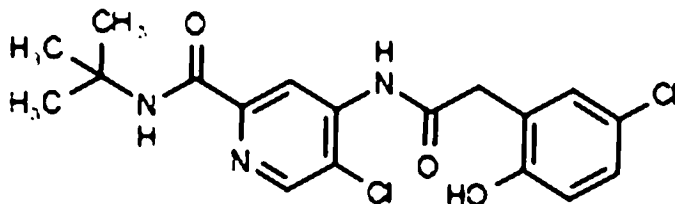
(4,5 мг, 0,12 ммоль), и данную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 1 часа, реакцию смесь погасили прибавлением 3 капель насыщ. раствора NaHCO_3 , и очистка препаративной ВЭЖХ (кислый рН, стандартный метод элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветного порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,42 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,33-7,22 (м, 3H), 4,85-4,79 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,43 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

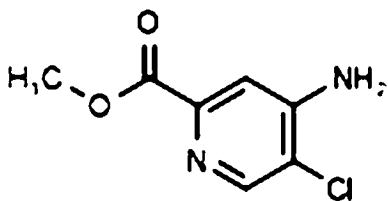
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,77 мин; МС m/z 356,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 55

N-трет-Бутил-5-хлор-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: Метил-4-амино-5-хлор-пиридин-2-карбоксилат

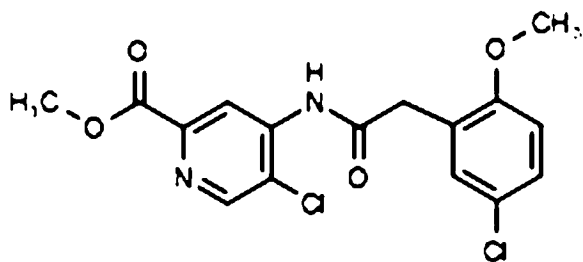


NCS (483 мг, 3,61 ммоль) прибавляли к раствору метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата (500 мг, 3,29 ммоль) в ДМФА (10 мл), и данную реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Полученную смесь разбавили EtOAc (50 мл) и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле КР-НН, элюируя 0-10% MeOH в ДХМ. Смешанные фракции объединили и концентрировали *в вакууме*. Полученный неочищенный остаток дополнительно очищали хроматографией на силикагеле КР-НН, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-розового твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,68 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ С): Rt 1,61 мин; МС m/z 186,8/188,8 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (90% @ 215 нм)

Стадия 2: Метил-5-хлор-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилат

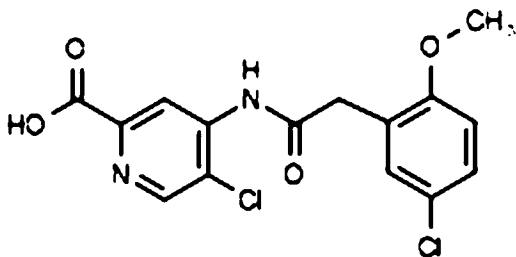


К раствору 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (106 мг, 0,53 ммоль) и метил-4-амино-5-хлор-пиридин-2-карбоксилата (стадия 1) (100. мг, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) прибавляли ТЕА (0,17 мл, 0,96 ммоль) с последующим прибавлением 50% ТЗР® раствора в EtOAc (0,57 мл, 0,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение ночи. Реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую порцию сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,06-6,99 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,15 мин; MS m/z 369,0/371,0 = [M+H]⁺ (91% @ 215 нм)

Стадия 3: 5-Хлор-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



Раствор метил-5-хлор-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилата (стадия 2) (106 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (3 мл) обрабатывали 1М NaOH (392 мкл, 0,39 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали *in vacuo*, и данный остаток растворяли в воде (15 мл). рН довели до к рН 5 прибавлением 1М HCl, и полученный осадок отфильтровали и сушили в вакуумной печи при 40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,33 (уш. с, 1H), 9,90 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,07-7,01 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,05 мин; MS m/z 355,0/357,0 = [M+H]⁺ (79% @ 215 нм)

Стадия 4-5:

N-трет-Бутил-5-хлор-4-[[2-(5-хлор-2-

гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

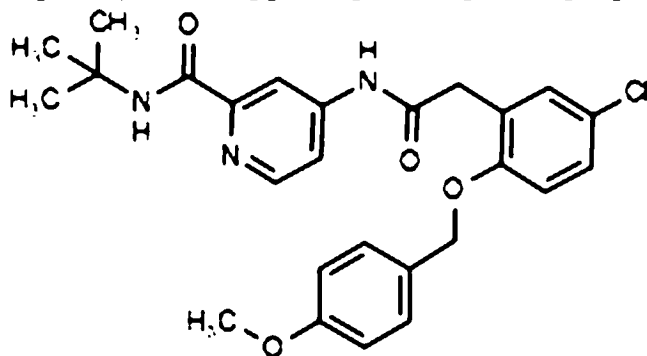
Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 3) и 2-метилпропан-2-амина аналогично Примеру 32, стадиям 1 и 2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,30-9,70 (м, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,26 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,64 мин; MS m/z 396,2/398,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 56

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

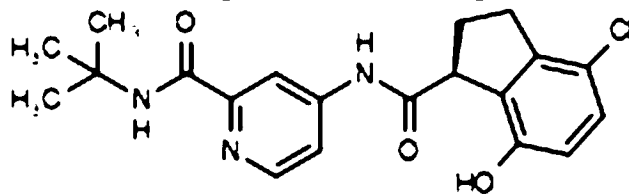


N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Пример 3) (164 мг, 0,45 ммоль) суспендировали в безводном ацетоне (10 мл) и обрабатывали K₂CO₃ (94 мг, 0,68 ммоль) с последующим прибавлением 1-(бромметил)-4-метоксибензола (100 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали в пробирке высокого давления при 50°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, а затем повторно растворили в EtOAc (25 мл). Смесь промывали водой (25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Твердое вещество растворили в EtOAc/ MeOH (2:1 ~15 мл), и суспензию отфильтровали и промывали EtOAc (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

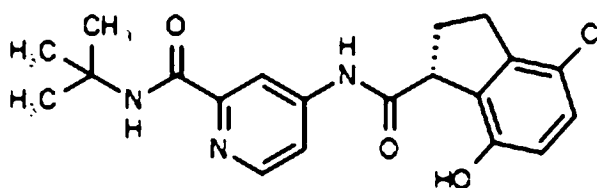
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,67-6,63 (м, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 4,13 мин; MS m/z 482,3/484,3 = [M+H]⁺ (91% @ 215 нм)

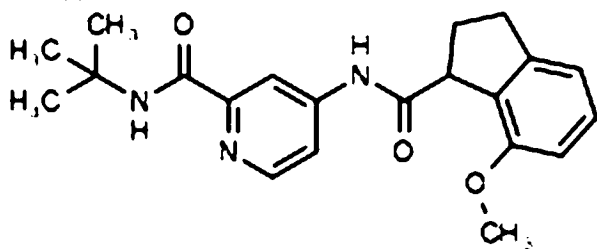
Пример 57а: N-трет-бутил-4-[[**(1S)** или **(1R)**]-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и **Пример 57b:** N-трет-бутил-4-[[**(1S)** или **(1R)**]-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид

**(S)-isomer**

или

**(R)-isomer**

Стадия 1: N-трет-Бутил-4-[[7-метоксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид

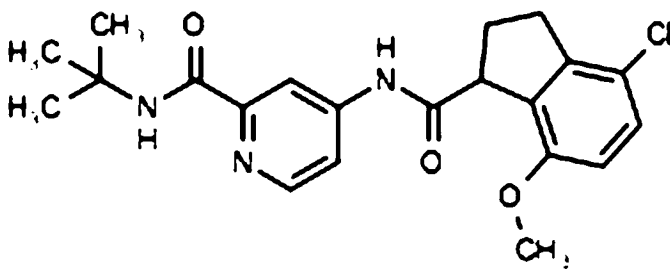


К смеси 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксиамида (Пример 3, стадия 1) (200 мг, 1,03 ммоль) и 7-метоксииндан-1-карбоновой кислоты (199 мг, 1,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) прибавляли 50% ТЗР® раствор в EtOAc (1231 мкл, 2,07 ммоль) и ТЕА (362 мкл, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 16 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (20 мл) и органическую смесь промывали водой (20 мл), насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органическую порцию сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле КР-NH, элюируя 0-80% гептане в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-розовой пены.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=8,8, 5,4 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,92-2,85 (м, 1H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,24-2,15 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,21 мин; MS m/z 368,1 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: N-трет-Бутил-4-[(4-хлор-7-метоксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-4-[(7-метоксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) аналогично Примеру 24, стадии 2.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ 8,83 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,23-2,77 (м, 3H), 2,32-2,15 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,27 мин; МС m/z 402,1/404,1 = [M+H]⁺

Стадия 3: Пример 57a: N-трет-бутил-4-[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и Пример 57b: N-трет-бутил-4-[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид

К раствору N-трет-бутил-4-[(4-хлор-7-метоксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 2) (50 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (2 мл) прибавляли 1М ВВг₃ в ДХМ (249 мкл, 0,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 1 часа. Прибавляли дополнительную порцию 1М ВВг₃ в ДХМ (249 мкл, 0,25 ммоль), и смесь перемешивали в течение дополнительных 24 часов. Реакционную смесь погасили водой (1 мл) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал растворили в EtOAc (20 мл), и органическую смесь промывали насыщ. NaHCO₃ (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органическую порцию концентрировали *in vacuo* с получением рацемической смеси.

Хиральное разделение рацемического N-трет-бутил-4-[[4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка с хиральной фазой (15% этанол: 95%CO₂ с колонкой Chiralpak IC 25 см при 15 мл/мин)]

дало получить индивидуальные энантиомеры:

Пример 57a: N-трет-бутил-4-[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид

время удерживания СВЭЖХ: 6,00 мин

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (уш. с, 1H), 9,76 (уш. с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=8,9, 5,2 Гц, 1H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,27-2,19 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ A): Rt 3,58 мин; МС m/z 388,2/390,2 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)

Пример 57b: N-трет-бутил-4-[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-

карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид

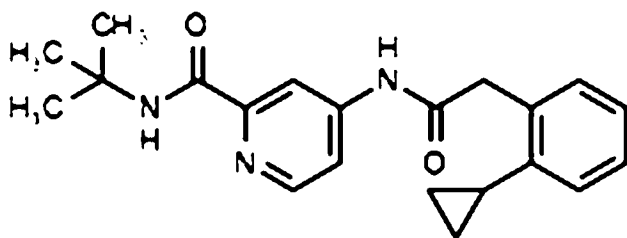
время удерживания СВЭЖХ: 7,84 мин

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,89 (уш. с, 1H), 9,76 (уш. с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,94-2,84 (м, 1H), 2,42-2,36 (м, 1H), 2,29-2,21 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,58 мин; МС m/z 388,2/390,2 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)

Пример 58

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-циклопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



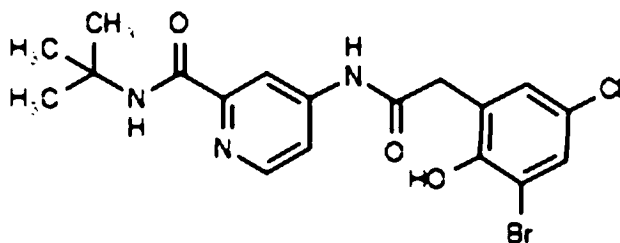
Смесь, содержащую 4-[[2-(2-бромфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид ((Пример 23,13)(100 мг, 0,25 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (44 мг, 0,51 ммоль), трикалия фосфат (215 мг, 1,01 ммоль), в толуоле (5 мл) и воде (0,5 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин и обрабатывали Pd(OAc)₂ (11 мг, 0,05 ммоль) и P(Cu)₃ (28 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь герметично закрыли и нагревали при 100°C в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали через Celite®, и фильтрат разбавили EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (щелочной pH, метод раннего элюирования) с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования). Дополнительная очистка, используя хроматографию на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (дд, J=5,6, 0,4 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=2,2, 0,4 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,21-7,13 (м, 2H), 7,07 (дд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 0,95-0,82 (м, 2H), 0,67-0,58 (м, 2H).

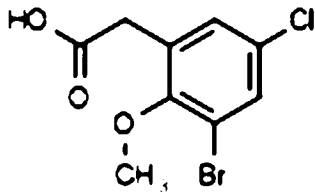
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,69 мин; МС m/z 352,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 59

4-[[2-(3-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 2-(3-Бром-5-хлор-2-метоксифенил)уксусная кислота

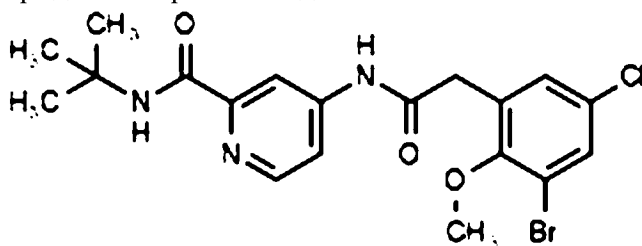


Бром (8 мл, 139,34 ммоль) прибавляли к перемешиваемому раствору 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (1 г, 4,98 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали EtOAc (50 мл) с последующей обработкой насыщенным водным Na₂S₂O₃ (приблизительно 30 мл). Органический слой отделили и концентрировали *in vacuo* с получением желтого смолистого твердого вещества. Твердое вещество очищали C18 обращенно-фазной хроматографией, элюируя 10-100% (0,1% муравьиная кислота в воде: 0,1% муравьиная кислота в MeCN), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,53 (с, 1H), 7,67 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,6 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,65 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,08 мин; MS m/z не наблюдали = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(3-Бром-5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 2-(3-бром-5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (стадия 1) (755 мг, 2,7 ммоль), 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) (475 мг, 2,46 ммоль) и ТЕА (644 мкл, 3,69 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) прибавляли 50% ТЗР® раствор в EtOAc (2,19 мл, 3,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем разбавляли водой (40 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделили, промывали водой (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2,6 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,29 мин; MS m/z 454,0/456,0/458,0 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия 3: 4-[[2-(3-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-

бутилпиридин-2-карбоксамид

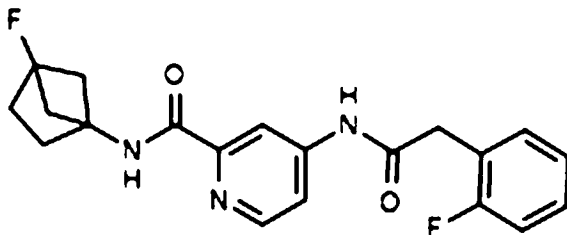
1M VBr₃ в ДХМ (0,2 мл, 0,2 ммоль) прибавляли к перемешиваемой суспензии 4-[[2-(3-бром-5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (стадия 2) (30 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь погасили прибавлением по каплям насыщ. NaHCO₃ (20 мл), затем разбавили EtOAc (20 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования), и фракции, содержащие продукт, объединили и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,93 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,5 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

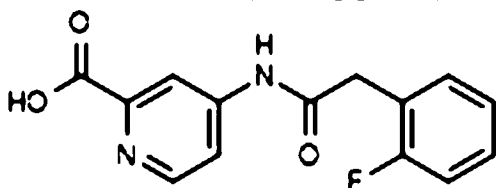
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,81 мин; MS m/z 440,1/442,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 60

N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1-2: 4-[[2-(2-Фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали из 2-(2-фторфенил)уксусной кислоты и метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата аналогично Примеру 30, стадиям 1-2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,82 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 3,81 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,81 мин; MS m/z 275,0 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 3: N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

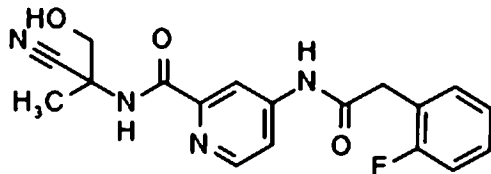
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 1-2) и 4-фторбицикло[2.1.1]гексан-1-амина гидрохлорида аналогично Примеру 30, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,82 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,40 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 2,13-2,05 (м, 4H), 1,99-1,95 (м, 2H), 1,87-1,82 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,22 мин; МС m/z 372,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 60.1

N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



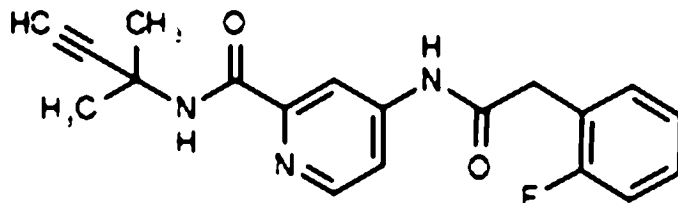
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 1-2) и 2-амино-3-гидрокси-2-метил-пропаннитрила гидрохлорида аналогично Примеру 30, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 5,99-5,79 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 3H), 3,72 (дд, J=10,9, 4,7 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,41 мин; МС m/z 357,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 60.2

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



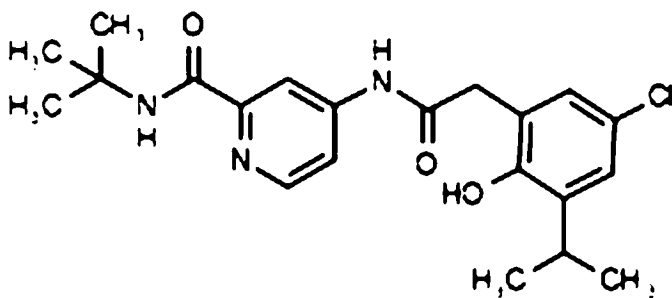
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 1-2) и 2-метилбут-3-ин-2-амин аналогично Примеру 30, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

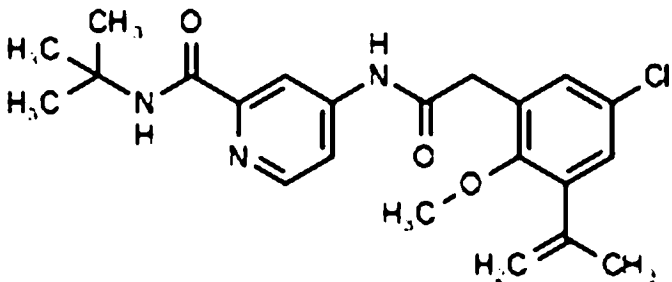
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,08 мин; МС m/z 340,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 61

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидрокси-3-изопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-3-изопренил-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

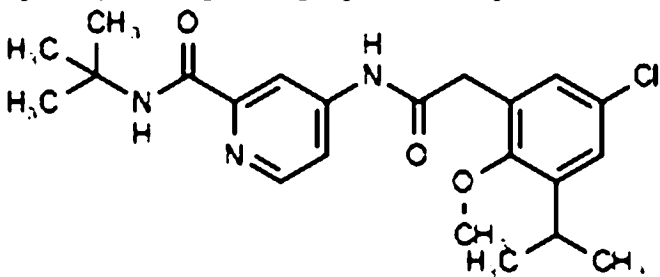


Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(3-бром-5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 59, стадия 2) и 2-изопренил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана аналогично Примеру 58.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84-10,75 (м, 1H), 8,48-8,42 (м, 1H), 8,23-8,17 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,33 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 5,17-5,15 (м, 1H), 3,77 (д, J=2,8 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,14-2,04 (м, 3H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,33 мин; МС m/z 416,1 = [M+H]⁺ (86% @ 215 нм)

Стадия 2: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-3-изопропил-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



10% Pd/C (9 мг, 0,01 ммоль) прибавляли к перемешиваемому раствору N-трет-бутил-4-[[2-(5-хлор-3-изопропил-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (120 мг, 0,17 ммоль) в EtOH (10 мл). Полученную смесь поместили в атмосферу водорода и после перемешивания в течение 16 часов, данную смесь отфильтровали через Celite ® и промывали EtOH (15 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме, и очистка препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,80 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H),

3,77 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,21 (гепт, J=6,9 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,18 (д, J=6,9 Гц, 6H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,34 мин; МС m/z 418,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия 3: N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидрокси-3-изопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

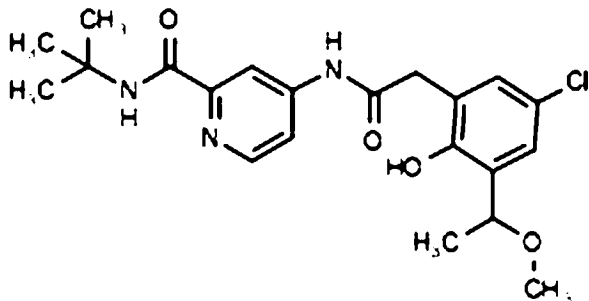
1M BBr₃ в ДХМ (0,34 мл, 0,34 ммоль) прибавляли к перемешиваемой суспензии N-трет-бутил-4-[[2-(5-хлор-3-изопропил-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (стадия 2)(48 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь погасили MeOH (5 мл), и данную смесь концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток разбавили EtOAc (5 мл), промывали насыщ. NaHCO₃ (5 мл), и органическую порцию сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования) и фракции, содержащие продукт, объединили и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 6H).

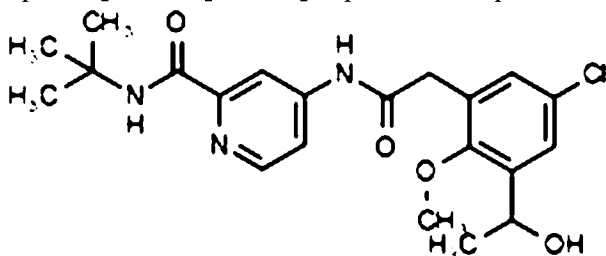
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,25 мин; МС m/z 356,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 62

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-3-(1-метоксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-3-(1-гидроксиэтил)-2-метоксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(3-бром-5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Пример 59, стадия 2) и 1-винилоксибутана аналогично Примеру 54, стадиям 2-3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,80 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц,

1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,23 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,06-4,87 (м, 1H), 3,77 (д, J=2,6 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,31 (д, J=6,4 Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,18 мин; МС m/z 420,2/422,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия _____ 2:

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-3-(1-

метоксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

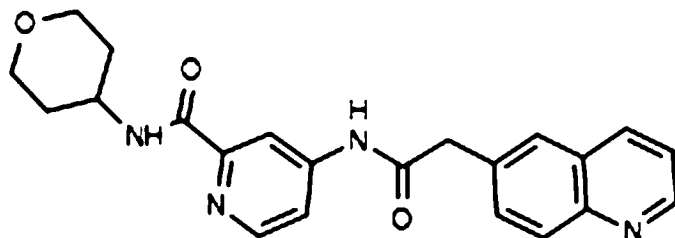
1M ВВr₃ в ДХМ (0,5 мл, 0,5 ммоль) прибавляли к охлажденной (0°C) суспензии N-трет-бутил-4-[[2-[5-хлор-3-(1-гидроксиэтил)-2-метоксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (70 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь погасили прибавлением насыщ. NaHCO₃ (1 мл), затем разбавляли ДХМ (7 мл). Органический слой отделили, концентрировали *in vacuo*, и очистка неочищенного остатка препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого порошка с металлическим оттенком.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,76 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,68 (к, J=6,3 Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,17 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,29 (д, J=6,4 Гц, 3H).

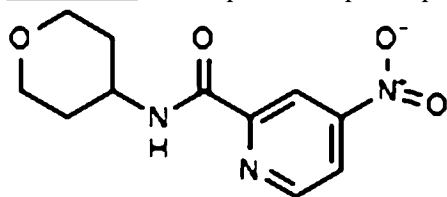
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,80 мин; МС m/z 420,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 63

4-[[2-(6-Хинолил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид



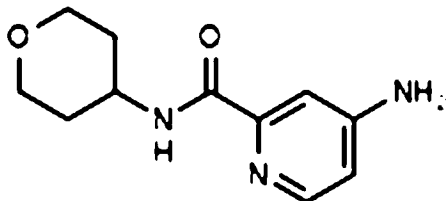
Стадия 1: 4-Нитро-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид



К перемешиваемому раствору НАТУ (724 мг, 1,9 ммоль) в ДМФА (1 мл) прибавляли DIPEA (363 мкл, 2,08 ммоль) и 4-нитропиридин-2-карбоновую кислоту (320 мг, 1,9 ммоль), и данную смесь перемешивали в течение 15 мин. Одной порцией прибавляли тетрагидропиран-4-амин (0,18 мл, 1,73 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь промывали водой (10 мл), NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=1,70-1,75 (м, 4H), 3,37-3,44 (м, 2H), 3,88 (дт, J=11,2, 3,2, 2H), 4,05 (с, 1H), 8,33 (дд, J=5,3, 2,3, 1H), 8,53 (дд, J=2,3, 0,5, 1H), 8,92 (д, J=8,2, 1H), 9,02 (дд, J=5,3, 0,5, 1H).

Стадия 2: 4-Амино-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид



Смесь, содержащую 4-нитро-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (338 мг, 1,35 ммоль) и 10% Pd-C (29 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (4 мл), перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов. Полученную смесь отфильтровали, и фильтрат промывали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали *in vacuo*, и очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, дала получить указанное в заголовке соединение в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=1,57-1,67 (м, 2H), 1,67-1,73 (м, 2H), 3,38 (тд, J=11,6, 2,3, 2H), 3,81-3,88 (м, 2H), 3,90-3,99 (м, 1H), 6,30 (с, 2H), 6,58 (дд, J=5,6, 2,4, 1H), 7,21 (д, J=2,3, 1H), 8,01 (д, J=5,5, 1H), 8,37 (д, J=8,4, 1H).

ЖХ-МС (Способ С): Rt 0,32 мин; MS m/z 222,0 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Стадия 3: 4-[[2-(6-Хинолил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-2-карбоксамид

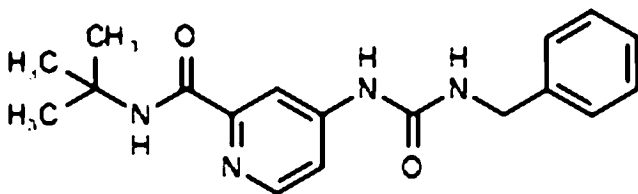
Смесь 4-амино-N-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-2-карбоксамид (стадия 2) (104 мг, 0,47 ммоль) и 2-(6-хинолил)уксусной кислоты (87,99 мг, 0,47 ммоль) в 1,4-диоксане (2мл) обрабатывали 50% ТЗР® раствором в EtOAc (1118 мкл, 0,94 ммоль) и TEA (164 мкл, 0,94 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 часов, смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток промывали водой (15 мл), NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Очистка хроматографией на силикагеле, элюируя 0-20% EtOAc/MeOH, дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=1,64-1,73 (м, 4H), 3,38 (тд, J=11,4, 3,2, 2H), 3,83-3,89 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,97-4,05 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,74 (дд, J=8,7, 2,0, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2, 1H), 7,90 (д, J=1,7, 1H), 7,99 (д, J=8,6, 1H), 8,22 (д, J=2,0, 1H), 8,35 (д, J=7,4, 1H), 8,49 (д, J=5,5, 1H), 8,58 (д, J=8,4, 1H), 8,88 (дд, J=4,2, 1,7, 1H), 10,86 (с, 1H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,51 мин; MS m/z 391,0 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 64

4-(Бензилкарбамоиламин)-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид



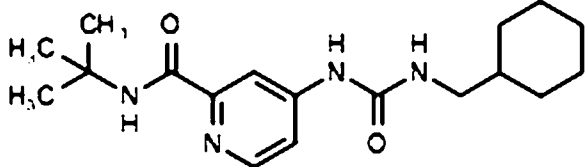
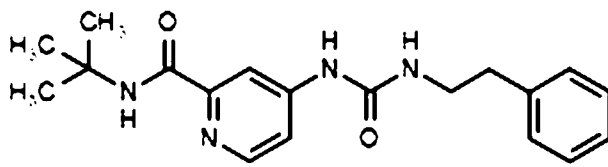
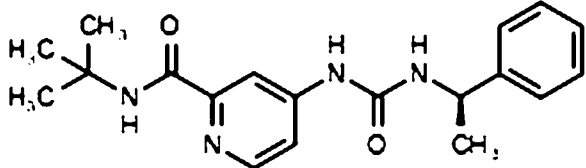
Смесь изоцианатометилбензола (72 мкл, 0,52 ммоль) и 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1)(100 мг, 0,52 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток разделяли между EtOAc (2 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл). Органическую порцию отделили, и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворили в ДМСО:MeCN:H₂O (1,1 мл, 5:4:1), отфильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

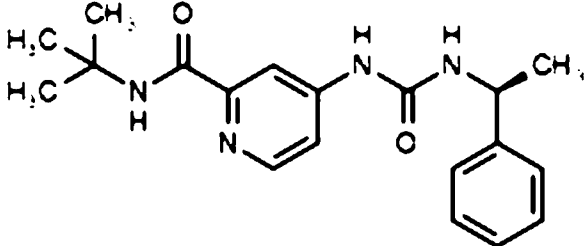
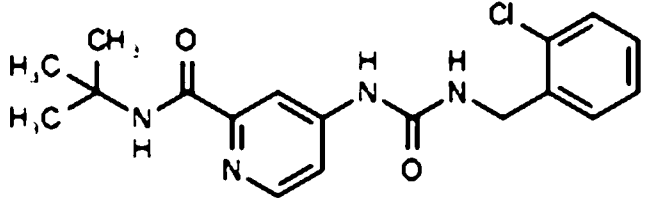
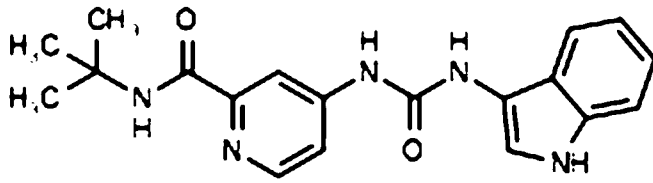
¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,34 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,05-7,97 (м, 2H), 7,62 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,38-7,20 (м, 5H), 6,97 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,32 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H).

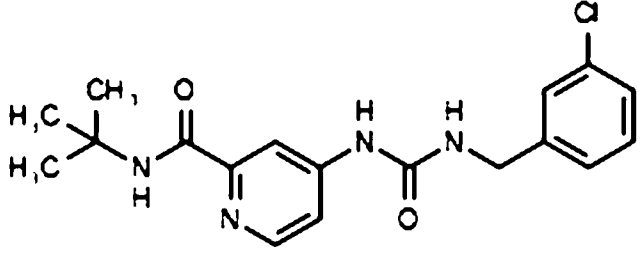
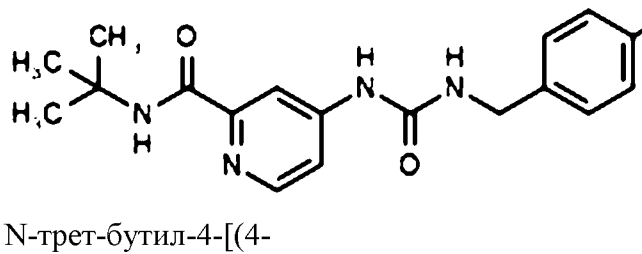
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,74 мин; MS m/z 327,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

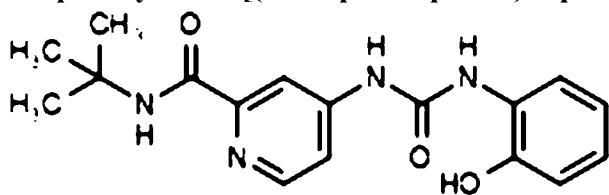
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 13) получали из 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) и соответствующего изоцианата аналогично Примеру 64

Таблица 13

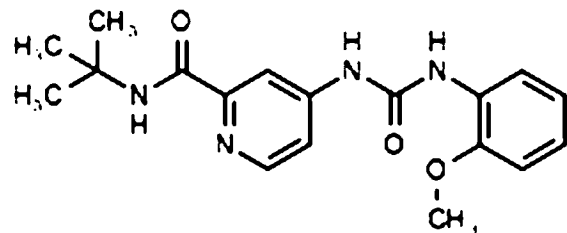
Пример	Структура и наименование	¹H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]⁺,
64,1	 <p>N-трет-Бутил-4-(циклогексилметилкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,10 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 6,43 (т, J=5,8 Гц, 1H), 2,96 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,75-1,55 (м, 5H), 1,48-1,31 (м, 10H), 1,29-1,08 (м, 3H), 0,99-0,80 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,21 мин; МС m/z 333,3 = [M+H] ⁺ (98% @ 215 нм)
64.2	 <p>N-трет-Бутил-4-(2-фенилэтилкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,23 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 3H), 6,42 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,39-3,34 (м, 2H), 2,77 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,91 мин; МС m/z 341,3 = [M+H] ⁺ (95% @ 215 нм)
64,3	 <p>N-трет-Бутил-4-[[1R]-1-фенилэтил]карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,10 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 4H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,93 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,84 (п, J=7,0 Гц, 1H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,38 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,92 мин; МС m/z 341,4 = [M+H] ⁺ (98% @ 215 нм)

64,4	 <p>N-трет-Бутил-4-[(1S)-1-фенилэтил]карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,34 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,75 (дд, J=5,7, 2,1 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 4H), 7,30-7,22 (м, 1H), 4,95 (к, J=7,0 Гц, 1H), 1,51 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,48 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,91 мин; МС m/z 341,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
64,5	 <p>N-трет-Бутил-4-[(2-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,34 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,45 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,35-7,24 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 1,48 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,07 мин; МС m/z 361,2/363,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
64,6	 <p>N-трет-бутил-4-(1H-индол-3-илкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,55 (дт, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 1,50 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,68 мин; МС m/z 352,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>

64,7	 <p>N-трет-Бутил-4-[(3-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,38-8,33 (м, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,77 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,38 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 4,42 (с, 2H), 1,49 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,12 мин; МС m/z 361,3/363,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
64,8	 <p>N-трет-бутил-4-[(4-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,37-8,32 (м, 1H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,77 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (с, 4H), 4,41 (с, 2H), 1,49 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,12 мин; МС m/z 361,3/363,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

Пример 65**N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид**

Стадия 1: N-трет-Бутил-4-[(2-метоксифенил)карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 1-изоцианато-2-метоксибензола и 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Пример 3, стадия 1) аналогично Примеру 64.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,95 (с, 1H), 8,43-8,37 (м, 2H), 8,11 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 8,06-8,03 (м, 2H), 7,63 (дд, J=5,5, 2,3 Гц, 1H), 7,06-6,98 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,21 мин; МС m/z 343,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид

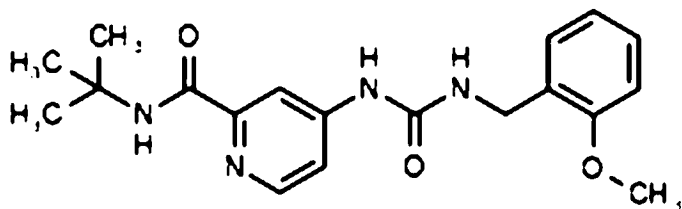
N-трет-Бутил-4-[(2-метоксифенил)карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (41 мг, 0,12 ммоль) прибавляли к суспензии 1M ВВг₃ в ДХМ (532 мкл, 0,53 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °С - 5°С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов, смесь концентрировали *in vacuo*, и данный остаток разделяли между EtOAc (4 мл) и водой (4 мл). рН водного слоя довели до рН 5-6 с помощью насыщ. водн. NaHCO₃, и органический слой отделили, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в MeCN:H₂O (1,1 мл, 4:1), отфильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,38-9,64 (м, 2H), 8,50-8,26 (м, 2H), 8,07-7,99 (м, 3H), 7,63 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 6,89-6,72 (м, 3H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,72 мин; МС m/z 329,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 65,1

N-трет-Бутил-4-[(2-метоксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид



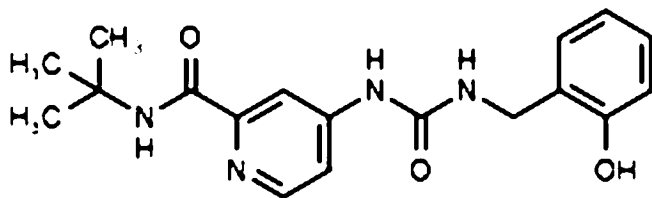
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) и 1-(изоцианатометил)-2-метоксибензола аналогично Примеру 65, стадии 1.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,03-6,99 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 6,75 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,86 мин; МС m/z 357,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 65,2

N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид



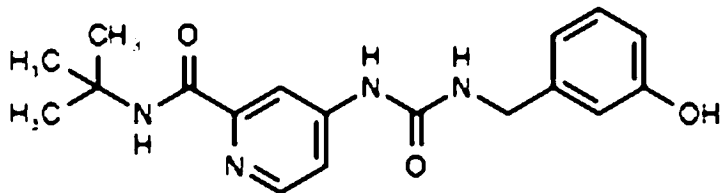
Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-4-[(2-метоксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Пример 65.1) аналогично Примеру 65, стадии 2

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,60 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,08 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,72 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,24 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,56 мин; МС m/z 343,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 65,3

N-трет-Бутил-4-[(3-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) и 1-(изоцианатометил)-3-метоксибензола аналогично Примеру 65, стадиям 1 и 2.

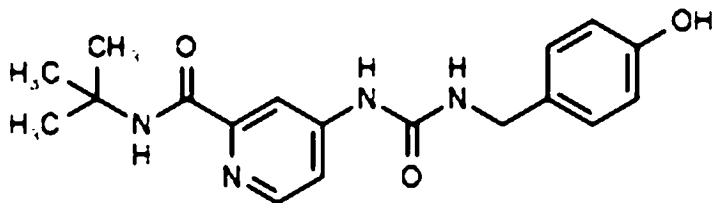
¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,83-6,77 (м, 2H), 6,72-6,65 (м, 1H), 4,35 (с, 2H),

1,48 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,24 мин; МС m/z 343,3 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)

Пример 65,4

N-трет-Бутил-4-[(4-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид



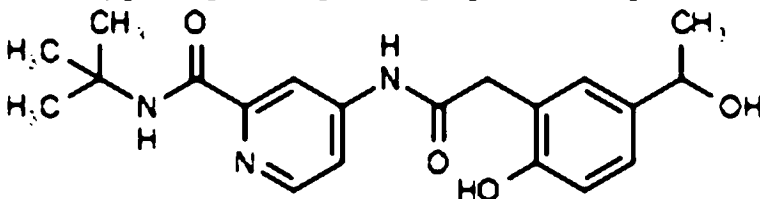
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 3, стадия 1) и 1-(изоцианатометил)-4-метоксибензола аналогично Примеру 65, стадиям 1 и 2.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 2H), 6,80-6,73 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 1,48 (с, 9H).

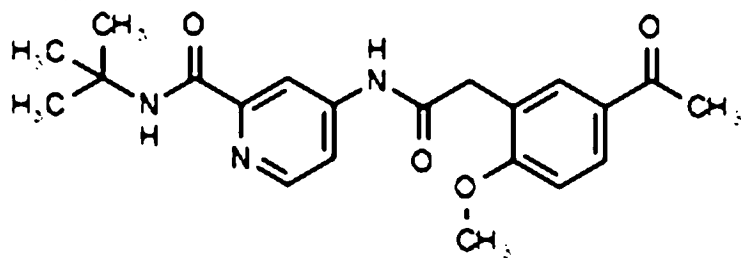
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,16 мин; МС m/z 343,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 66

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 4-[[2-(5-Ацетил-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид



4-[[2-(5-Бром-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 6, стадия 1) (985 мг, 2,34 ммоль), ZnF₂ (218 мг, 1,87 ммоль) и Pd(dba)₂ (135 мг, 0,23 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (10 мл) при комнатной температуре и дегазировали N₂ в герметично закрытом сосуде высокого давления. К данной смеси прибавляли три-трет-бутилфосфин (1М в толуоле, 0,47 мл, 0,47 ммоль) с последующим прибавлением триметил(винилокси)силан (0,42 мл, 2,81 ммоль), и данный сосуд нагревали при 70°C в течение ночи. Прибавляли дополнительную порцию триметил(винилокси)силан (105 мкл, 0,70 ммоль), и смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавили ТВМЕ (40 мл) и отфильтровали

через слой кизельгура. Фильтрат концентрировали *в вакууме*, и очистка остатка хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% ТВМЕ в гептане, дала получить указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества.

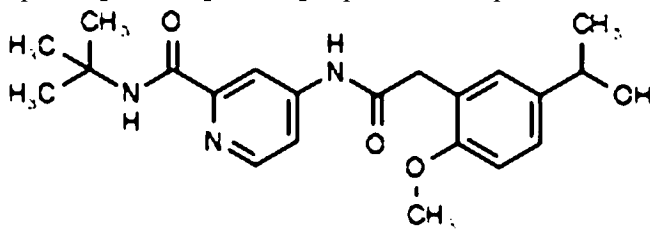
¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,40-8,37 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,99-7,92 (м, 3H), 7,83 (с, 1H), 7,53 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,11 мин; МС m/z 384,1 = [M+H]⁺ (78% @ 215 нм)

Стадия _____ 2:

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-(1-гидроксиэтил)-2-

метоксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Раствор 4-[[2-(5-ацетил-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (45 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали NaBH₄ (4 мг, 0,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь погасили прибавлением 10% водн. H₃PO₄ (1 мл), и данную смесь экстрагировали EtOAc (2×2 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,66 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 6,94-6,89 (м, 1H), 4,65 (к, J=6,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,29 (д, J=6,4 Гц, 3H)

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,06 мин; МС m/z 386,1 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Стадия _____ 3:

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(1-

гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

N-трет-бутил-4-[[2-[5-(1-гидроксиэтил)-2-метоксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 2) (39 мг, 0,09 ммоль) прибавляли к суспензии 1M BBr₃ в ДХМ (303 мкл, 0,3 ммоль) в ДХМ (1 мл) в ДХМ (1 мл) при 0-5°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток разделяли между EtOAc (4 мл) и водой (4 мл). pH водного слоя довели до pH 5-6 с помощью насыщ. водн. NaHCO₃, и органический слой отделили, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворили в MeCN:H₂O (1,1 мл, 4:1), отфильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка.

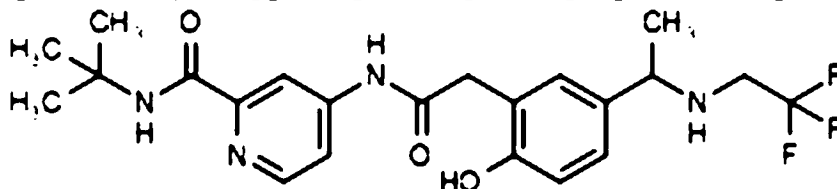
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (уш. с, 1H), 9,34 (уш. с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,1 Гц, 1H),

7,03 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,93 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,63-4,57 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,27 (д, J=6,4 Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,45 мин; МС m/z 372,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

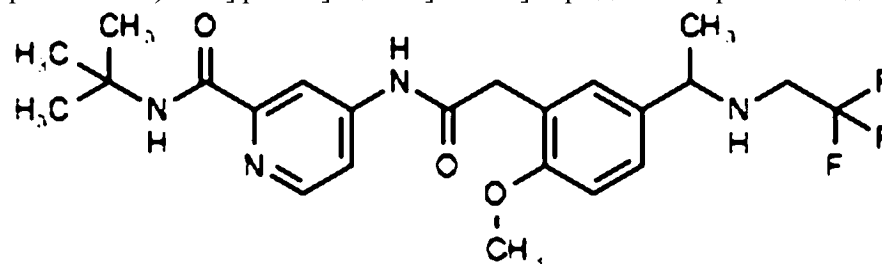
Пример 67

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-[1-(2,2,2-трифторэтиламин)этил]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия _____ 1:

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-метокси-5-[1-(2,2,2-трифторэтиламин)этил]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



К раствору 4-[[2-(5-ацетил-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 66, стадия 1) (73 мг, 0,15 ммоль) в дихлорэтаноле (1,5 мл) прибавляли 2,2,2-трифторэтаноламин (14 мкл, 0,18 ммоль) и уксусную кислоту (17 мкл, 0,3 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Прибавляли триацетоксиборогидрид натрия (40 мг, 0,19 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали *in vacuo*, и данный остаток растворили в EtOAc (4 мл). Смесь промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (4 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования), и фракции продукта объединяли и pH доводили до pH 8 с помощью насыщ. водн. NaHCO₃. Смесь экстрагировали ДХМ, используя гидрофобный фазовый сепаратор, и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,07 мин; МС m/z 467,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия _____ 2:

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-[1-(2,2,2-трифторэтиламин)этил]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-4-[[2-[2-метокси-5-[1-(2,2,2-трифторэтиламин)этил]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) аналогично Примеру 66, стадии 3.

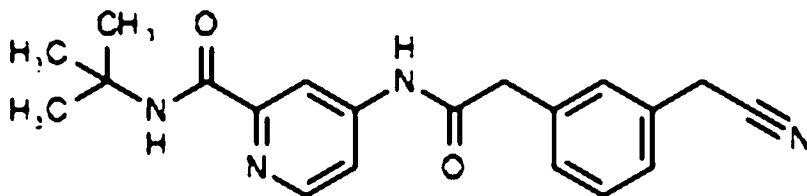
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,63 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,04 (дд,

$J=8,2, 2,2$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,71-3,62 (м, 3H), 3,03-2,91 (м, 2H), 2,67 (к, $J=8,7, 8,1$ Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,23 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

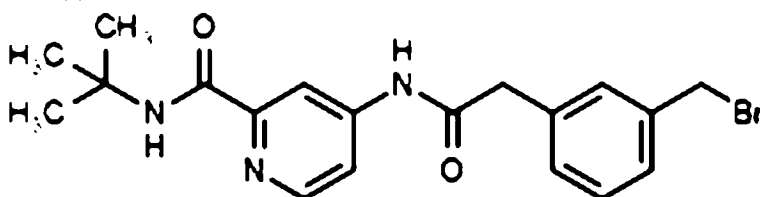
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,22 мин; МС m/z 453,3 = $[M+H]^+$ (97% @ 215 нм)

Пример 68

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(цианометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 4-[[2-[3-(Бромметил)фенил]ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 2-[3-(бромметил)фенил]уксусной кислоты и 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Пример 3, стадия 1) аналогично Примеру 3.5b, стадии 1.

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,20 мин; МС m/z 404,0/406,0 = $[M+H]^+$ (44% @ 215 нм)

Стадия 2: N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(цианометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

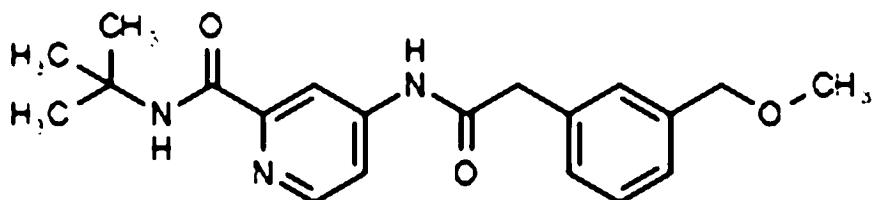
4-[[2-[3-(Бромметил)фенил]ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Стадия 1) (50 мг, 0,05 ммоль) обрабатывали цианидом натрия (5 мг, 0,11 ммоль) и бромидом тетрабутиламмония (2 мг, 0,01 ммоль) в смеси 1:1 ДХМ : вода (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученную смесь разбавили насыщ. водн. NaHCO_3 (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали *in vacuo*, и данный остаток растворили в ДМСО:MeCN (800 мкл, 1:1), отфильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного стеклообразного твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,78 (с, 1H), 8,45 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,24 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,04 мин; МС m/z 351,2 = $[M+H]^+$ (96% @ 215 нм)

Пример 69

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(метоксиметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



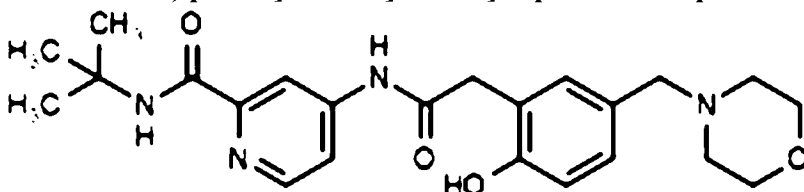
В сосуд загружали 4-[[2-(3-бромфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 54, стадия 1) (50 мг, 0,13 ммоль) PdCl₂dppf (3 мг), трифтор(метоксиметил)боргидрид калия (0,45 мл, 0,26 ммоль), 2М водн. карбонат натрия (0,26 мл, 0,51 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 часов. Смесь оставили охлаждаться до комнатной температуры, вылили в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в ДМСО:MeCN (800 мкл, 1:1), отфильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,76 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,25 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ С): Rt 3,18 мин; МС m/z 356,3 = [M+H]⁺ (94% @ 215 нм)

Пример 70

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(морфолинометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



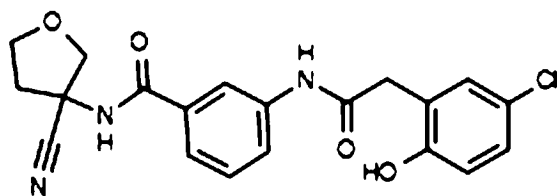
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-бром-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 6, стадия 1) и трифтор(морфолинометил)боргидрида калия аналогично Примеру 27, стадиям 3 и 4.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (уш. с, 1H), 9,43 (уш. с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,55-3,51 (м, 4H), 2,34-2,25 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).

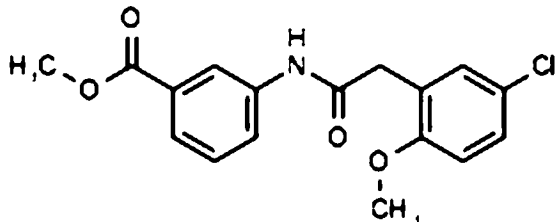
ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,66 мин; МС m/z 427,4 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 71

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Стадия 1: Метил-3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензоат

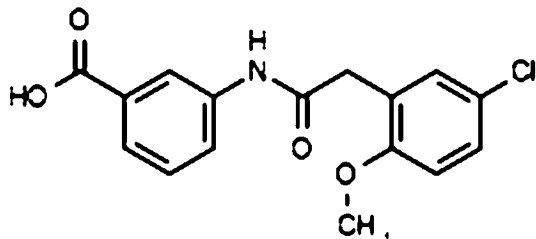


Раствор, содержащий метил-3-аминбензоат (1 г, 6,62 ммоль) и 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусную кислоту (1,39 г, 6,95 ммоль), в ДМФА (10 мл) обрабатывали DIPEA (1,73 мл, 9,92 ммоль) с последующим прибавлением HATU (3019 мг, 7,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разбавили водой (50 мл) и EtOAc (60 мл) с образованием двухфазного раствора. Прибавляли гептан (15 мл), и органическую порцию отделили, промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток обрабатывали TBME (50 мл), и полученную суспензию отфильтровали, промывая TBME, и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,31 (с, 1H), 8,28 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,63 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=6,5, 2,9 Гц, 2H), 7,03-6,98 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,66 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,17 мин; MS m/z 334,0/336,0 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Стадия 2: 3-[[2-(5-Хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензойная кислота

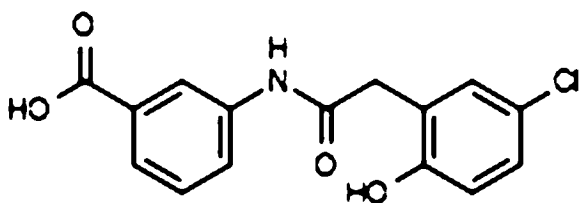


Указанное в заголовке соединение получали из метил-3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензоата (стадия 1) аналогично Примеру 41, стадии 2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,82 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,81 (дд, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,61 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=6,9, 2,7 Гц, 2H), 7,03-6,98 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,66 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,06 мин; MS m/z 319,9/321,7 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия 3: 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензойная кислота



Указанное в заголовке соединение получали из 3-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]бензойной кислоты (стадия 2) аналогично Примеру 41, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (уш. с, 1H), 10,25 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,23 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,61 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,01 мин; МС m/z 305,9/308,0 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия _____ 4: 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)бензамид

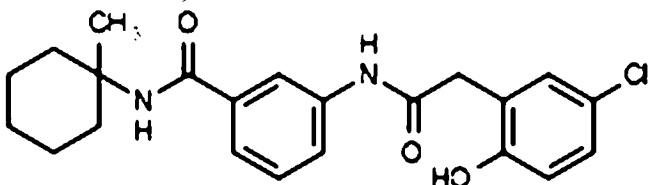
К раствору 3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензойной кислоты (стадия 3) (150 мг, 0,49 ммоль), 3-аминотетрагидрофуран-3-карбонитрила гидрохлорида (73 мг, 0,49 ммоль) и DIPEA (343 мкл, 1,96 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) прибавляли NATU (224 мг, 0,59 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc и промывали 1М NaOH (3×20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл), затем подкисляли 1М HCl, и оставшийся продукт экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Очистка препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,29 (с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,08 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,26 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,96 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,94-3,86 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,62-2,55 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,64 мин; МС m/z 400,3/402,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 71.1

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали из 3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензойной кислоты (Пример 71, стадия 3) и 1-метилциклогексанамина аналогично Примеру 71.

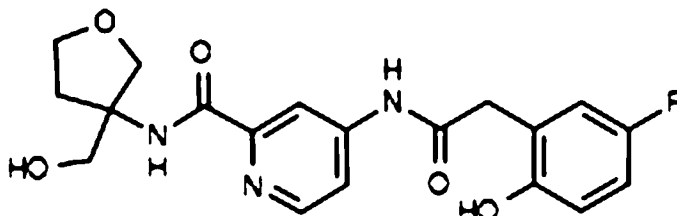
¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7,94 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,51-7,47

(м, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,27 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,68-1,56 (м, 5H), 1,54-1,47 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,45-1,36 (м, 1H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,58 мин; МС m/z 401,2/403,2 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)

Пример 72

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид



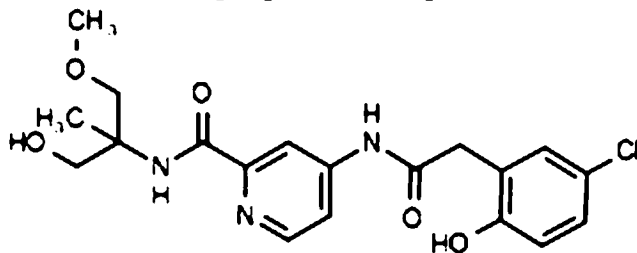
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 49, стадии 1-3) и (3-аминотетрагидрофуран-3-ил)метанола аналогично Примеру 35.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,52 (уш. с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,79-6,75(м, 1H), 5,17 (с, 1H), 3,90-3,77 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,35-2,29 (м, 1H), 2,01-1,95 (м, 1H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 1,99 мин; МС m/z 390,2/392,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 73

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)-2-метокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид



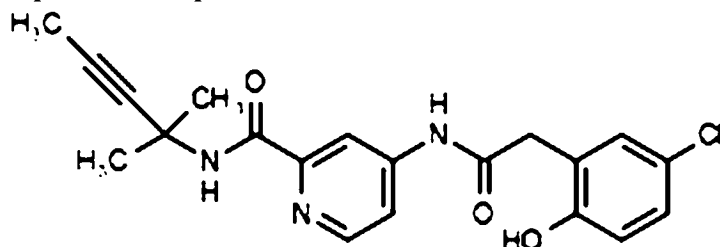
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1) и 2-амино-3-метокси-2-метилпропан-1-ола гидрохлорида (получали в соответствии с Tetrahedron, том 56, выпуск 23, 2 июня 2000, страницы 3799-3816) аналогично Примеру 35.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (дд, J=5,5, 0,5 Гц, 1H), 8,19-8,14 (м, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,83 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,76-3,69 (м, 3H), 3,65 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,59 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 1,44 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,63 мин; МС m/z 408,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 73,1

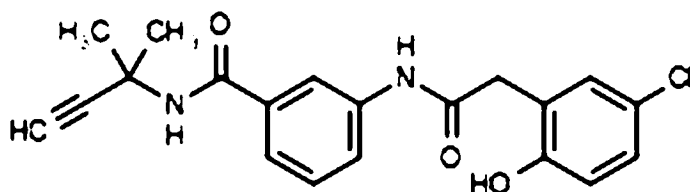
4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбут-2-

инил)пиридин-2-карбоксами

Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 31, стадия 1) и 2-метилпент-3-ин-2-амин гидрохлорида (получали в соответствии с WO 03048128 A1, страница 55) аналогично Примеру 73.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (уш. с, 1H), 9,81 (уш. с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 1,78 (с, 3H), 1,63 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,31 мин; MS m/z 386,3/388,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

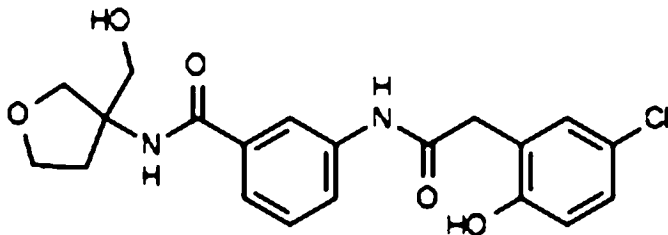
Пример 74**3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)бензамид**

2-Метилбут-3-ин-2-амин (49 мг, 0,59 ммоль) и 3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензойную кислоту (Пример 71, стадия 3)(150 мг, 0,49 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и обрабатывали ТЕА (0,26 мл, 1,47 ммоль) с последующим прибавлением НАТУ (224 мг, 0,59 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc и промывали насыщ. водн. Na₂CO₃ (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические экстракты промывали 1M NaOH (3×20 мл). Водный слой подкисляли 1M HCl, и оставшийся продукт экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты нейтрализовали промывкой насыщенного водного гидрокарбоната натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,21 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,36 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,08 (с, 1H), 1,59 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,92 мин; MS m/z 371,2/373,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

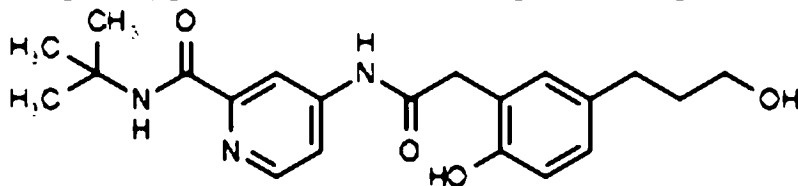
Пример 74,1**3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-**

(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензамид

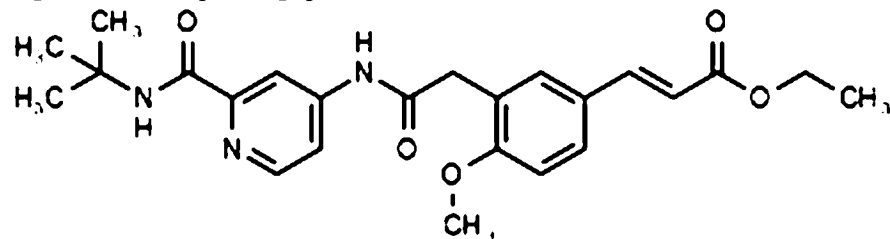
Указанное в заголовке соединение получали из 3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензойной кислоты (Пример 71, стадия 3) и (3-аминотетрагидрофуран-3-ил)метанола аналогично Примеру 74.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,20 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,36 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,97 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,89 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,81-3,73 (м, 3H), 3,67 (дд, J=10,8, 5,7 Гц, 1H), 3,64-3,59 (м, 3H), 2,23 (дт, J=12,8, 6,4 Гц, 1H), 2,05 (дт, J=12,9, 7,7 Гц, 1H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,24 мин; МС m/z 405,2/407,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 75**N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(3-гидроксипропил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид**

Стадия 1: Этил-(E)-3-[3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксоэтил]-4-метоксифенил]проп-2-еноат



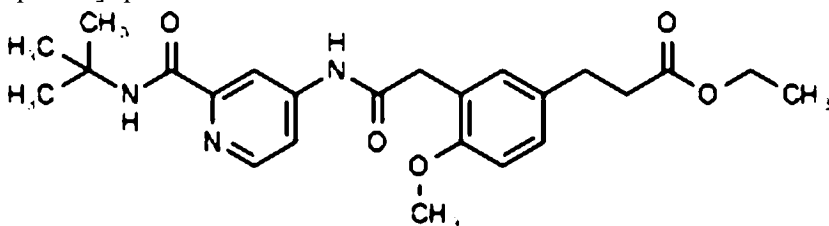
Смесь, содержащую 4-[[2-(5-бром-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 6, стадия 1) (500 мг, 1,19 ммоль), этилпроп-2-еноат (0,52 мл, 4,76 ммоль), Pd₂(dba)₃ (109 мг, 0,12 ммоль), три-о-толилфосфин (109 мг, 0,36 ммоль), ТЕА (1,04 мл, 5,95 ммоль) в ДМФА (10 мл) в атмосфере азота, перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Полученную смесь отфильтровали, разбавили EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл). Насыщенный водный раствор хлорида натрия повторно экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого/коричневого твердого

вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,46 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,17 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,23 мин; МС m/z 440,0 = [M+H]⁺ (65% @ 215 нм)

Стадия 2: Этил-3-[3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксоэтил]-4-метоксифенил]пропаноат

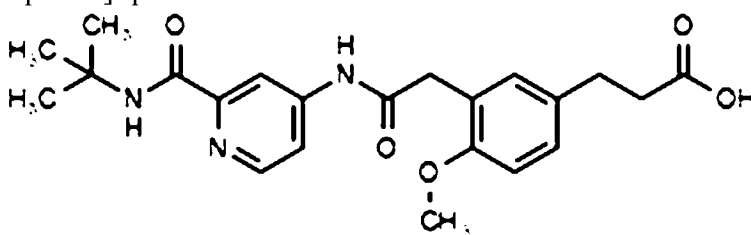


Этил-(Е)-3-[3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксо-этил]-4-метоксифенил]проп-2-еноат (стадия 1) (625 мг, 0,92 ммоль) в EtOH (9,24 мл) в атмосфере азота, обрабатывали 10% Pd-C (50% масс./масс., 20 мг, 0,09 ммоль) и поместили в атмосферу водорода. После перемешивания при комнатной температуре в течение 19 часов, смесь отфильтровали через кизельгур (диатомовая земля) и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,02 (кд, J=7,1, 1,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 2,78 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,60-2,52 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,23 мин; МС m/z 442,3 = [M+H]⁺ (61% @ 215 нм)

Стадия 3: 3-[3-[2-[[2-(трет-Бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксо-этил]-4-метоксифенил]пропановая кислота



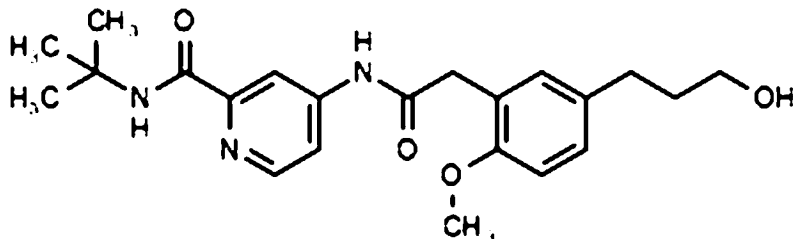
К раствору этил-3-[3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксо-этил]-4-метоксифенил]пропаноата (стадия 2) (332 мг, 0,75 ммоль) в ТГФ (4,3 мл)/воде (1 мл) прибавляли 1М LiOH (631 мг, 15,04 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 часов. Полученную смесь экстрагировали EtOAc, и водный слой разбавили водой и подкисляли до pH 3-4 с помощью 6М HCl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×25 мл), и объединенные органические экстракты отфильтровали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного

в заголовке соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 2,75 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,08 мин; МС m/z 414,2 = [M+H]⁺ (79% @ 215 нм)

Стадия 4: N-трет-Бутил-4-[[2-[5-(3-гидроксипропил)-2-метоксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



К охлажденному (0 °С) раствору 3-[3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксоэтил]-4-метоксифенил]пропановую кислоту (стадия 3) (196 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (3,96 мл) прибавляли ТЕА (0,17 мл, 1,19 ммоль) с последующим прибавлением по каплям метилуглеродохлоридата (0,09 мл, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, затем обрабатывали NaBH₄ (90 мг, 2,37 ммоль) с последующим прибавлением по каплям MeOH (0,5 мл). После перемешивания при 0 °С в течение дополнительных 90 минут, смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным NaHCO₃ (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,42 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 3,40 (к, J=6,4 Гц, 2H), 1,71-1,64 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,09 мин; МС m/z 400,1 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 5: N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(3-гидроксипропил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-4-[[2-[5-(3-гидроксипропил)-2-метоксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 4) аналогично Примеру 41, стадии 3.

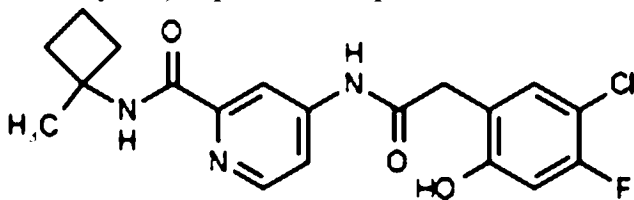
¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,41 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,55 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,63-2,54 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,57 мин; МС m/z 386,3 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

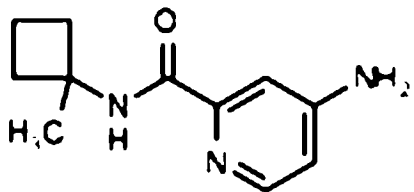
Пример 76

4-[[2-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-

метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 4-Амино-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид

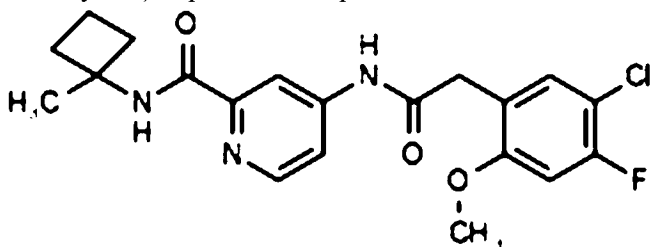


4-Аминопиридин-2-карбоновую кислоту (700 мг, 5,07 ммоль) и DIPEA (3,54 мл, 20,27 ммоль) суспендировали в ДМФА (39 мл) и обрабатывали 1-метилциклобутанамина гидрохлоридом (924 мг, 7,6 ммоль) и NATU (2312 мг, 6,08 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 дней, реакционную смесь отфильтровали, и твердое вещество промывали ДМФА (2×2 мл). Фильтрат концентрировали *в вакууме* и неочищенный остаток растворили в EtOAc (20 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (20 мл). Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (20 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Очистка неочищенного остатка C18 обращенно-фазной хроматографией, элюируя 5-100% MeCN в воде, дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=5,7, 2,3 Гц, 1H), 6,53 (уш. с, 2H), 2,40-2,32 (м, 2H), 2,00-1,94 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,45 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 0,62 мин; MS m/z 206,0 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия _____ 2: 4-[[2-(5-Хлор-4-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид



Раствор 4-амино-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамида (стадия 1)(81 мг, 0,4 ммоль) и 2-(5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (100 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА (1,9 мл) обрабатывали TEA (0,16 мл, 0,9 ммоль) и T3P® (50% раствор в EtOAc) (0,21 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь погасили насыщ. NaHCO₃ (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором

хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,49-8,47 (м, 1H), 8,15 (дд, $J=2,2$, 0,4 Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 2,49 (дд, $J=9,7$, 2,4 Гц, 2H), 2,19-2,13 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 2H), 1,59 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,22 мин; МС m/z 406,1/408,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (79% @ 215 нм)

Стадия _____ 3: 4-[[2-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид

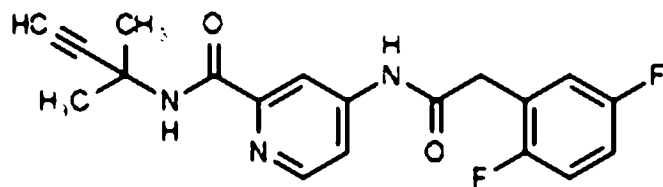
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (стадия 2) аналогично Примеру 41, стадии 3.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,76 (уш. с, 1H), 10,32 (уш. с, 1H), 8,48-8,43 (м, 2H), 8,13 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 2,43-2,38 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,47 (с, 3H).

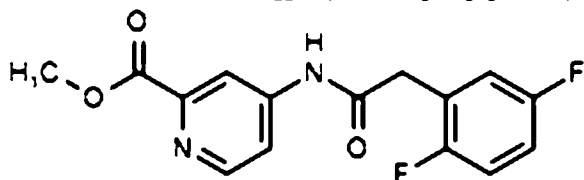
ЖХ-МС (Способ A): Rt 3,34 мин; МС m/z 392,2/394,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @ 215 нм)

Пример 77

4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: Метил-4-[[2-(2,5-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилат



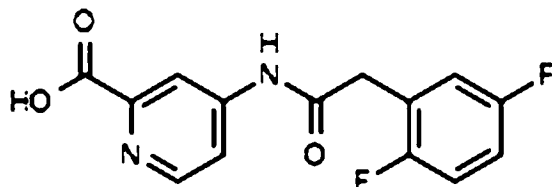
2-(2,5-Дифторфенил)уксусную кислоту (407 мг, 2,37 ммоль) растворили в тионилхлориде (1,8 мл, 20,43 ммоль), и данную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток подвергли азеотропной перегонке с толуолом. Неочищенный хлорангидрид кислоты растворили в ДХМ (4 мл) и прибавляли по каплям к охлажденному (0°C) раствору метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата (300 мг, 1,97 ммоль) и DIPEA (0,69 мл, 3,94 ммоль) в ДХМ (6 мл). Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь переносили в делительную воронку и промывали последовательно водой (10 мл) и насыщ. раствором NaHCO_3 (10 мл). Органическую порцию отделили, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Очистка неочищенного материала хроматографией на силикагеле, элюируя 50-100% EtOAc в гептане, дала получить

указанное в заголовке соединение в виде бесцветного стеклообразного вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 7,04-6,99 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,76-3,74 (м, 2H)

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,99 мин; МС m/z 307,0 = [M+H]⁺

Стадия 2: 4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



К раствору метил-4-[[2-(2,5-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилата (стадия 1) (364 мг, 1,07 ммоль) в ТГФ (2 мл)/MeOH (2 мл)/воде (2 мл) прибавляли 1M LiOH (31 мг, 1,28 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Прибавляли дополнительно 0,5 эквивалента 1M LiOH, и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Полученную смесь подкисляли до pH 2, используя раствор 1M HCl (2 мл), приводя к образованию осадка. Прибавляли воду (5 мл) к смеси, перемешивали в течение 5 мин, и твердое вещество отфильтровали и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 3,83 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,83 мин; МС m/z 293,0 = [M+H]⁺

Стадия 3: 4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид

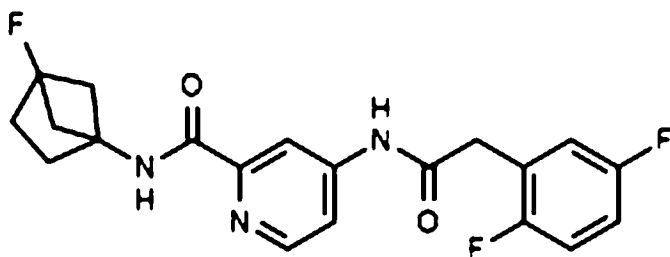
К раствору 4-[[2-(2,5-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 2) (50 мг, 0,16 ммоль) и DIPEA (60 мкл, 0,34 ммоль) в ДМФА (1 мл) прибавляли HATU (68 мг, 0,18 ммоль), и данную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем обрабатывали 2-метилбут-3-ин-2-амином (19 мкл, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем разбавляли EtOAc. Смесь промывали раствором 1M HCl, и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,24 (дт, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,16 мин; МС m/z 358,2 = [M+H]⁺

Пример 77.1

4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид



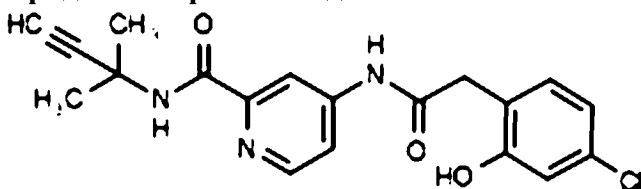
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(2,5-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 77, стадии 2) и 4-фторбицикло[2.1.1]гексан-1-амина гидрохлорида аналогично Примеру 77, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 2,13-2,09 (м, 2H), 2,08-2,04 (м, 2H), 1,99-1,95 (м, 2H), 1,86-1,82 (м, 2H).

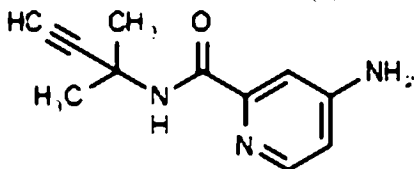
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,28 мин; МС m/z 390,2 = [M+H]⁺

Пример 78

4-[[2-(4-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 4-Амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид

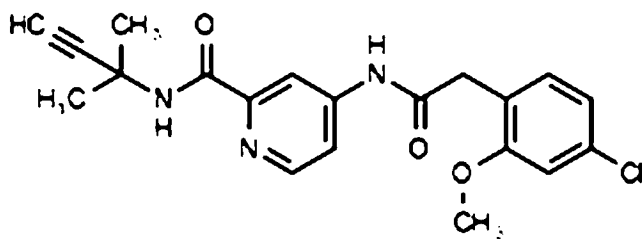


К смеси 4-аминопиридин-2-карбоновой кислоты (2 г, 14,48 ммоль), ТВТУ (5,58 г, 17,38 ммоль) и ТЕА (2,42 мл, 17,38 ммоль) в ДМФА (36 мл) прибавляли 2-метилбут-3-ин-2-амин (22,82 мл, 17,38 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворили в EtOAc (40 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (40 мл). Водный дополнительно экстрагировали EtOAc (40 мл), и объединенные органические порции промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал растирали с минимальным количеством эфира при 0°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=5,6, 2,4 Гц, 1H), 6,36 (с, 2H), 3,19 (с, 1H), 1,62 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ F): Rt 1,28 мин; МС m/z 204,3 = [M+H]⁺

Стадия 2: 4-[[2-(4-Хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (стадия 1) и 2-(4-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты аналогично Примеру 3.5b.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,65 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,44 мин; МС m/z 386,2/388,2 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)

Стадия 3: 4-[[2-(4-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид

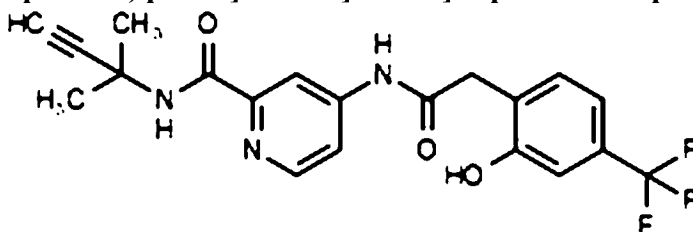
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(4-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (стадия 2) аналогично Примеру 3, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (уш. с, 1H), 10,04 (уш. с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,83-6,79 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,20 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,09 мин; МС m/z 372,2/374,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 78.1

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



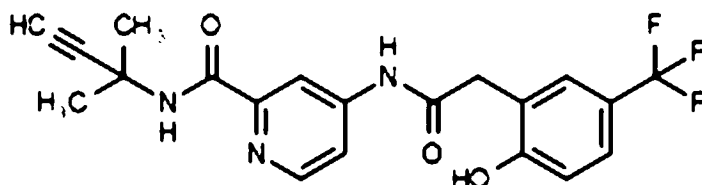
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 78, стадия 1) и 2-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты аналогично Примеру 78, стадиям 2 и 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,79 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,27 мин; МС m/z 406,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 78,2

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



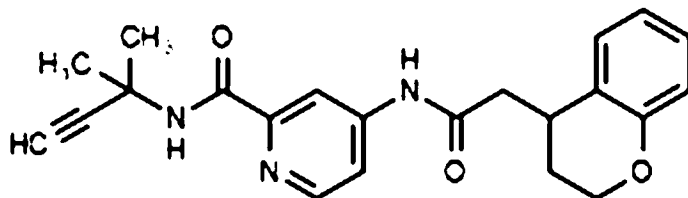
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и 2-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты аналогично Примеру 78, стадиям 2 и 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,79 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,65 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,25 мин; МС m/z 406,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 79

4-[(2-Хроман-4-илацетил)амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид



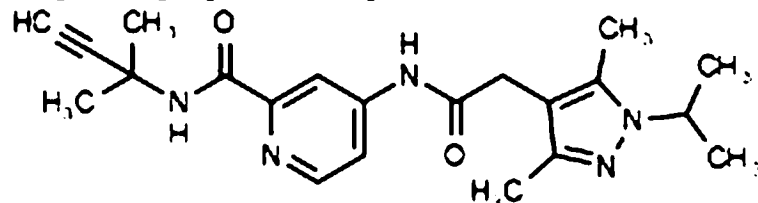
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и 2-хроман-4-илуксусной кислоты аналогично Примеру 3.5b

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,81 (тд, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,44 (дк, J=10,4, 5,1 Гц, 1H), 2,92 (дд, J=14,7, 5,7 Гц, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,62 (дд, J=14,7, 9,3 Гц, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,73 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,38 мин; МС m/z 378,3 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 79,1

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1-изопропил-3,5-диметилпиразол-4-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и 2-(1-изопропил-3,5-диметилпиразол-4-ил)уксусной кислоты аналогично Примеру 3.5b.

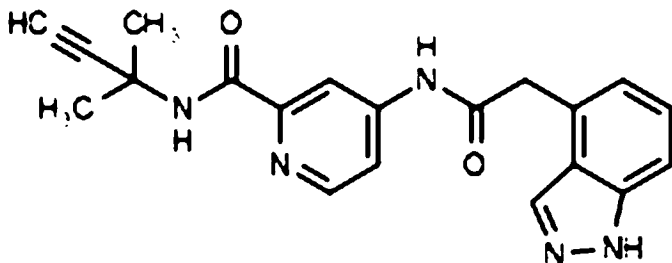
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,62 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,9

Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 4,43-4,34 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,64 (с, 6H), 1,31 (д, J=6,6 Гц, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,54 мин; МС m/z 382,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 79.2

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1H-индазол-4-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



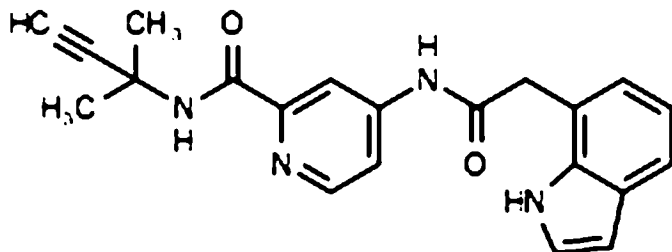
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и 2-(1H-индазол-4-ил)уксусной кислоты аналогично Примеру 3.5b.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (дд, J=5,4, 0,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=2,3, 0,5 Гц, 2H), 7,93 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,4, 7,0 Гц, 1H), 7,13-7,10 (м, 1H), 4,56 (уш. с, 1H), 4,08 (с, 2H), 2,72 (с, 1H), 1,72 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,51 мин; МС m/z 362,2 = [M+H]⁺

Пример 79.3

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1H-индол-7-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



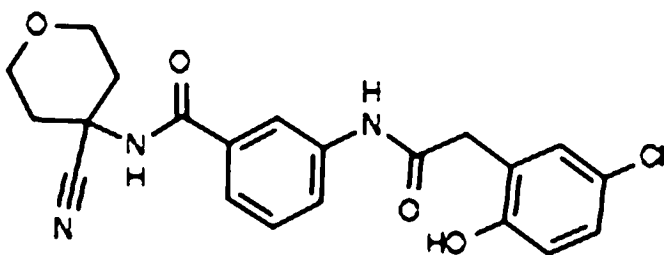
Указанное в заголовке соединение получали из 4-амино-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 78, стадия 1) и 2-(1H-индол-7-ил)уксусной кислоты аналогично Примеру 3.5b.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,05 (уш. с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,36 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,02-6,94 (м, 2H), 6,48-6,42 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,65 (с, 6H).

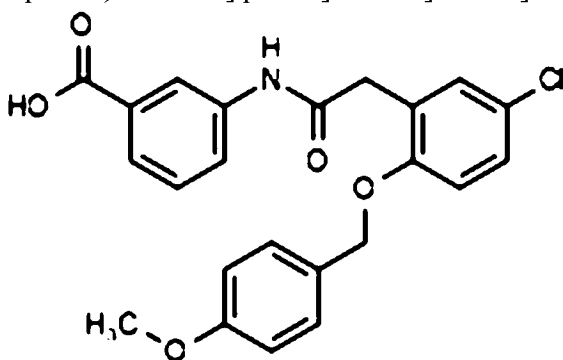
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,19 мин; МС m/z 361,2 = [M+H]⁺

Пример 80

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)бензамид



Стадия _____ 1: 3-[[2-[5-Хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]бензойная кислота

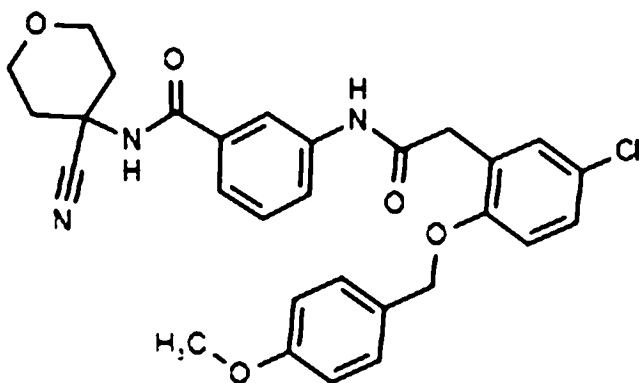


К раствору 3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензойной кислоты (Пример 71, стадия 3)(464 мг, 1,046 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавляли K_2CO_3 (619 мг, 4,48 ммоль) и 1-(бромметил)-4-метоксибензол (751 мг, 3,73 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разбавили водой (10 мл) с образованием осадка, который отфильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворили в ТГФ (7 мл) и обрабатывали водн. 1М LiOH (8,96 мл, 8,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Летучие растворители удалили *in vacuo*, приводя к образованию осадка. Смесь разбавили водой (50 мл) и нейтрализовали раствором водн. 3М HCl. Осадок отфильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

1H ЯМР (500 МГц, $DMFO-d_6$) δ 10,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,82 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,62 (дт, $J=7,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 3H), 7,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70-6,66 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,66 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ E): R_t 1,18 мин; МС m/z 448,0/450,1 = $[M+Na]^+$ (96% @ 215 нм)

Стадия 2: 3-[[2-[5-Хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали из 3-[[2-[5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]бензойной кислоты (стадия 1) и 4-аминотетрагидропиран-4-карбонитрила аналогично Примеру 31, стадии 2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,26 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,04 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,56 (дт, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,73-6,70 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,90-3,84 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,63-3,57 (м, 2H), 2,33 (д, J=13,5 Гц, 2H), 2,04-1,97 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,20 мин; МС m/z 556,1/558,0 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)

Стадия 3: 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)бензамид

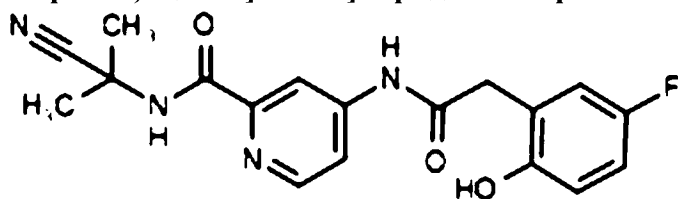
3-[[2-[5-Хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)бензамид (стадия 2)(70 мг, 0,13 ммоль) растворили в 1М НСl в диоксане (1,97 мл, 1,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавили EtOAc (5 мл) и водой (5 мл). Органическую порцию отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Очистка неочищенного материала препаративной ВЭЖХ (кислый рН, стандартный метод элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,27 (с, 1H), 9,66 (уш. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,04 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,52 (дт, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,04-1,97 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,66 мин; МС m/z 414,2/416,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

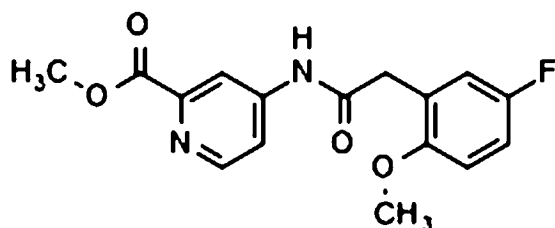
Пример 81

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: Метил-4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-

карбоксилат

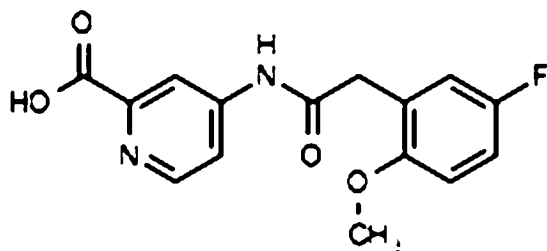


Указанное в заголовке соединение получали из метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата и 2-(5-фтор-2-метоксифенил)уксусной кислоты аналогично Примеру 8, стадии 1.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,15-7,03 (м, 2H), 7,02-6,93 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,71 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,99 мин; МС m/z 319,0 (83% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(5-Фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота

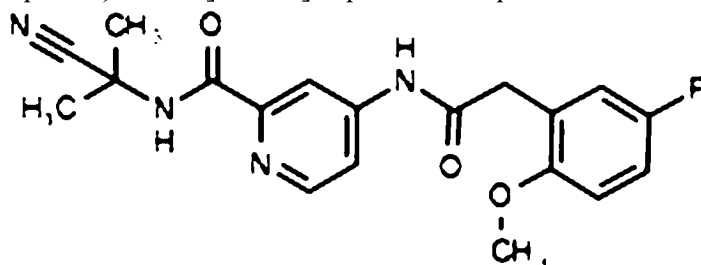


Указанное в заголовке соединение получали из метил-4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилата (стадия 1) аналогично Примеру 7, стадии 2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,98 (дд, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,72 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 0,87 мин; МС m/z 305,0 = [M+H]⁺

Стадия 3: N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 2) и 2-амино-2-метил-пропаннитрила гидрохлорида аналогично Примеру 77, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22

(д, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,17-7,05 (м, 2H), 6,99 (дд, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 1,72 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,09 мин; МС m/z 371,1 = [M+H]⁺ (87% @ 215 нм)

Стадия _____ 4:

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-

гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

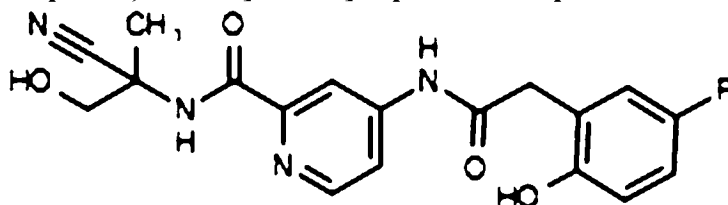
Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-циано-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 3) аналогично Примеру 3, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (уш. с, 1H), 9,52 (уш. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 1,72 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,53 мин; МС m/z 357,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 81,1

N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



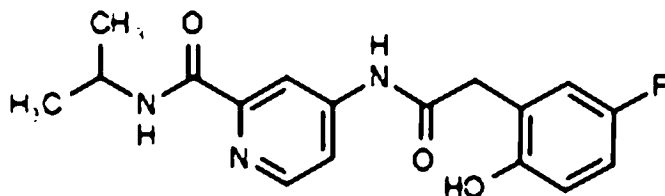
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 81, стадия 2) и 2-амино-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила аналогично Примеру 81, стадии 3 и 4.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,76 (уш. с, 1H), 9,53 (уш. с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,78 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 5,91 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,82 (дд, J=11,1, 5,2 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=10,9, 4,9 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 1,66 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,20 мин; МС m/z 373,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 81,2

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-изопропилпиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 81, стадия 2) и аналогично Примеру 81, стадиям 3 и 4.

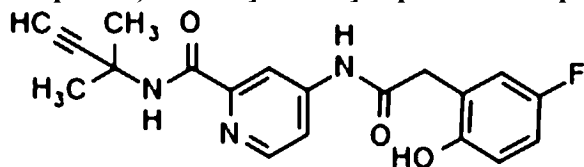
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (уш. с, 1H), 9,50 (уш. с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,4,

3,2 Гц, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 6,76 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 4,16-4,02 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 1,17 (д, J=6,6 Гц, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,56 мин; МС m/z 322,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 81,3

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



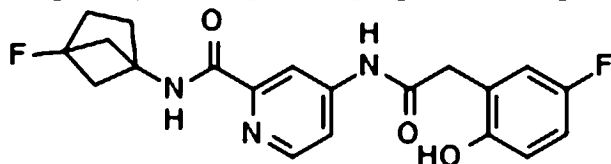
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 81, стадия 2) и 2-метилбут-3-ин-2-амина аналогично Примеру 81, стадиям 3 и 4.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (уш. с, 1H), 9,52 (уш. с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,20 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,84 мин; МС m/z 356,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 81,4

N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



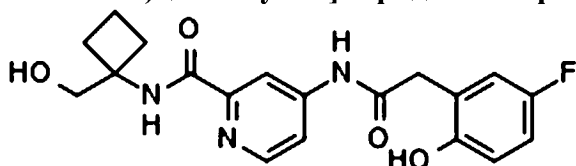
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 81, стадия 2) и 4-фторбицикло[2.1.1]гексан-1-амина гидрохлорида аналогично Примеру 81, стадиям 3 и 4.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 9,51 (уш. с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=9,3, 3,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,16-2,02 (м, 4H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,89-1,79 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,97 мин; МС m/z 388,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 81,5

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]пиридин-2-карбоксамид



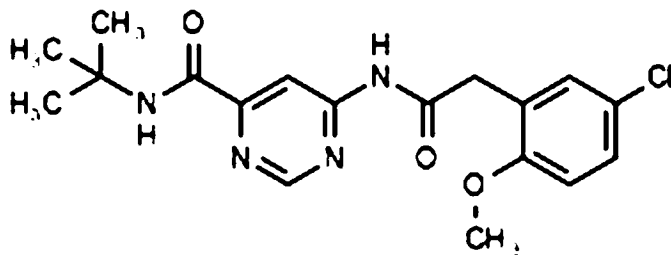
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 81, стадия 2) и (1-аминциклобутил)метанола гидрохлорида аналогично Примеру 81, стадиям 3 и 4.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 5,00 (с, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 1H).

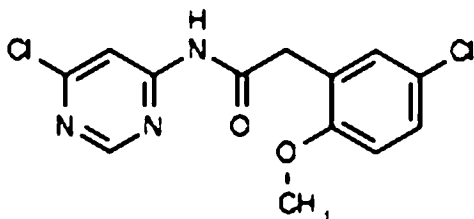
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,33 мин; MS m/z 374,2 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)

Пример 82

N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 2-(5-Хлор-2-метоксифенил)-N-(6-хлорпиримидин-4-ил)ацетамид



Суспензию 6-хлорпиримидин-4-амина (250 мг, 1,93 ммоль) и 2-(5-хлор-2-метоксифенил)уксусную кислоту (0,14 мл, 2,03 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) обрабатывали DIPEA (1,01 мл, 5,79 ммоль) с последующим прибавлением ТЗР® (50% в EtOAc) (2754 мкл, 2,32 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь разделили между EtOAc (10 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл), и органическую порцию отделили, промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане с последующим элюированием градиентом от 0 до 100% MeOH в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого порошкообразного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,40 (с, 1H), 8,77 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 2H), 7,03-6,98 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,14 мин; MS m/z 311,9/313,9 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия 2: N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамид

Следующая методика основана на литературной ссылке: СА 2915356 страница 131. Все реагенты, загружаемые в прибор для генерирования СО (система генерирования оксида

углерода):

Камера А: Арилхлорид, 2-метилпропан-2-амин, BINAP, Pd(OAc)₂, TEA 1,4-диоксан

Камера В: муравьиная кислота, MsCl, TEA, 1,4-диоксан

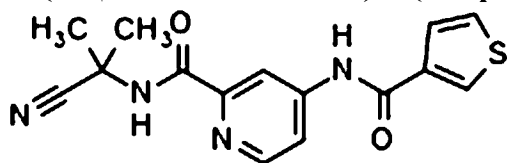
В камеру А прибавляли 2-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-(6-хлорпиримидин-4-ил)ацетамид (стадия 1) (202 мг, 0,65 ммоль), Pd(OAc)₂ (15 мг, 0,06 ммоль), 2-метилпропан-2-амин (95 мг, 1,29 ммоль) и BINAP (81 мг, 0,13 ммоль). Реакционный сосуд продували азотом, затем прибавляли 1,4-диоксан (2,5 мл). В камеру В прибавляли 1,4-диоксан (2,5 мл) с последующим прибавлением мезилхлорида (125 мкл, 1,62 ммоль) и муравьиной кислоты (61 мкл, 1,62 ммоль), и смеси перемешивали. В камеру А прибавляли триэтиламин (283 мкл, 1,94 ммоль) и в камеру В прибавляли триэтиламин (361 мкл, 2,59 ммоль), что быстро выделяло газообразный СО. Прибор для генерирования СО нагревали при 80°C в течение 22 часов и оставили охлаждаться до комнатной температуры. Смесь из камеры А разделили между ДХМ (5 мл) и водой (5 мл), и органическую порцию отделили с помощью фильтрования через гидрофобную фриттированную пробирку PTFE. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, и данный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (кислый рН, стандартный метод элюирования). Фракции продукта объединили и концентрировали *in vacuo* для удаления легколетучих растворителей. Водный остаток обрабатывали ДХМ (10 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл), и органическую часть отделили фильтрованием через гидрофобную фритту PTFE. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества персикового цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (с, 1H), 8,95 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,53 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H),), 7,33-7,29 (м, 2H), 7,03-6,99 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

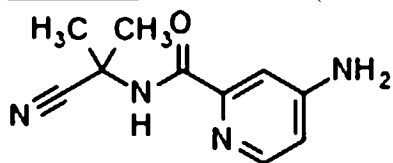
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,56 мин; MS m/z 377,2/379,2 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Пример 83

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(тиофен-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 4-Амино-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид



К смеси 4-аминопиридин-2-карбоновой кислоты (15 г, 108,6 ммоль), ТВТУ (41,84 г, 130,32 ммоль) и триэтиламина (37,84 мл, 271,5 ммоль) в ДМФА (271,52 мл) прибавляли 2-амино-2-метил-пропаннитрил гидрохлорид (14,4 г, 119,46 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь отфильтровали, и твердое вещество промывали ДМФА (2×30 мл). Объединенный фильтрат

концентрировали *в вакууме*, и неочищенный остаток растворили в EtOAc (300 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (2×300 мл). Водный раствор повторно экстрагировали EtOAc (30 мл), и органические слои объединили, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (160 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Очистка полученного твердого вещества хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, дала твердое вещество, которое растирали с ледяным ТВМЕ:гептаном (смесь 3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного кристаллического вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (с, 1H), 8,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=5,6, 2,4 Гц, 1H), 6,40 (с, 2H), 1,70 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ E) Rt 0,35 мин; MS m/z 205,0 = [M+H]⁺

Стадия 2: N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(тиофен-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид

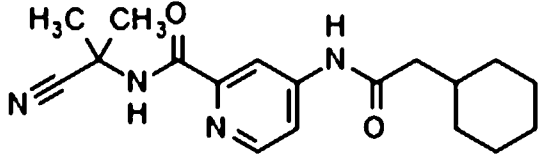
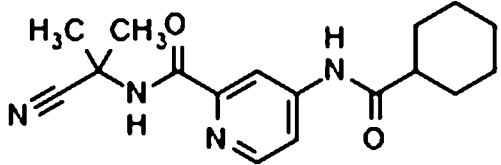
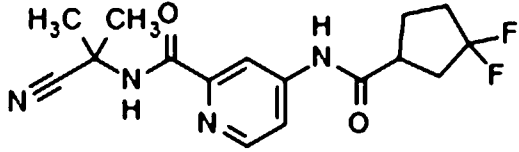
Оксалилхлорид (29 мкл, 0,331 ммоль) прибавляли к перемешиваемому раствору тиофен-3-карбоновой кислоты (47 мг, 0,368 ммоль), растворенной в ДМФА (1 капля, ~5 мкл) в 1,4-диоксане (1 мл). Смесь герметично закрыли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь хлорангидрида кислоты обрабатывали маточным раствором (1,6 мл) 4-амино-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) (45 мг, 0,22 ммоль) и ТЕА (100 мкл, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл). Смесь повторно герметично закрыли и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и очистка неочищенного остатка препаративной ВЭЖХ (кислый pH, стандартный метод элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого порошка с металлическим оттенком.

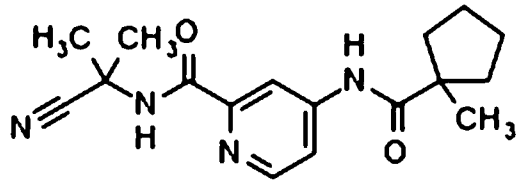
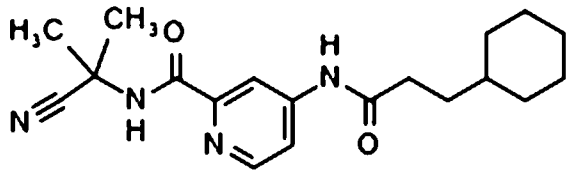
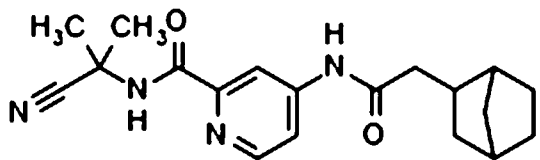
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,63 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,49-8,46 (м, 1H), 8,44 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,71-7,69 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 1,74 (с, 6H).

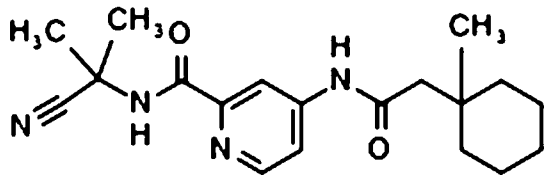
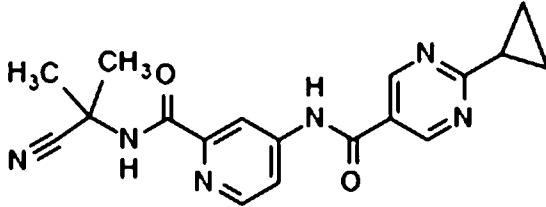
ЖХ-МС (Способ A) Rt 2,60 мин; MS m/z 315,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

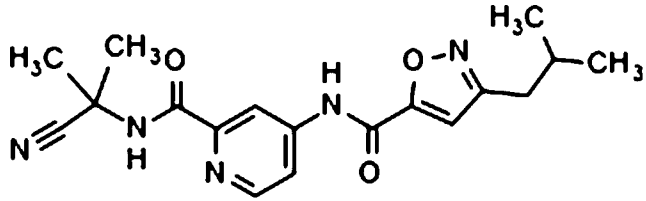
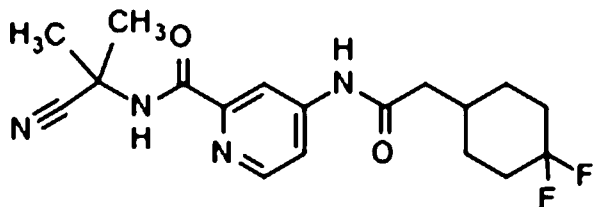
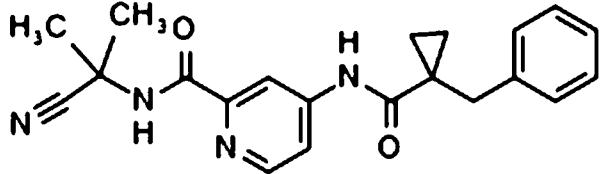
Соединения следующих табличных примеров (Таблица 14) получали из 4-амино-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 83, стадии 1) аналогично Примеру 83, стадии 2, заменяя тиофен-3-карбоновую кислоту соответствующей коммерчески доступной кислотой.

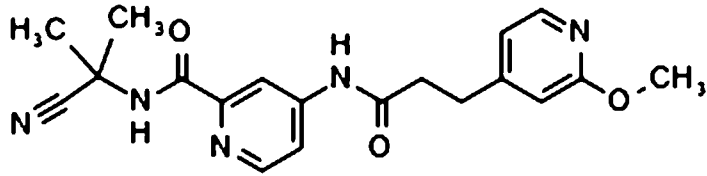
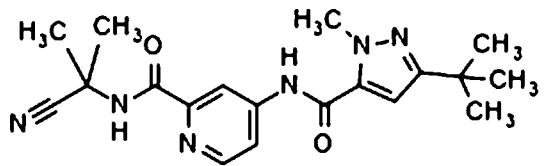
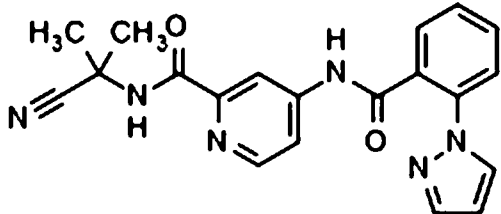
Таблица 14

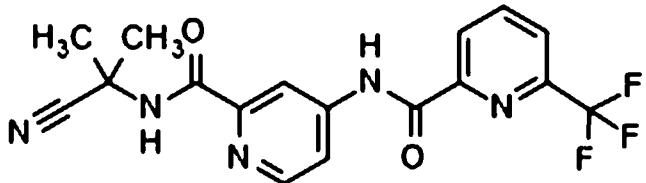
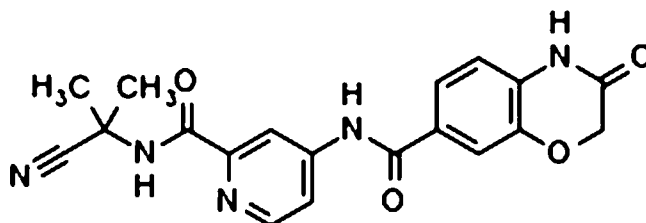
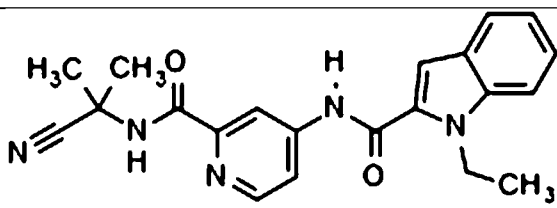
Пример	Структура и наименование	1H ЯМР, Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]+,
83.1	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-циклогексилацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,50 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 2,26 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,72 (с, 6H), 1,71-1,64 (м, 4H), 1,63-1,58 (м, 1H), 1,28-1,09 (м, 3H), 1,03-0,93 (м, 2H).</p>
83.2	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(циклогексан карбониламино)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,46 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 2,41-2,34 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,68-1,62 (м, 1H), 1,41 (кд, J=12,4, 2,8 Гц, 2H), 1,33-1,14 (м, 3H).</p>
83.3	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(3,3-дифторциклопентанкарбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,65 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,26-8,21 (м, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 3,16 (п, J=8,6 Гц, 1H), 2,43-2,31 (м, 2H), 2,27-2,05 (м, 3H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,73 (с, 6H).</p>

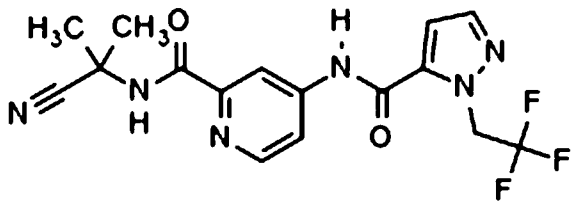
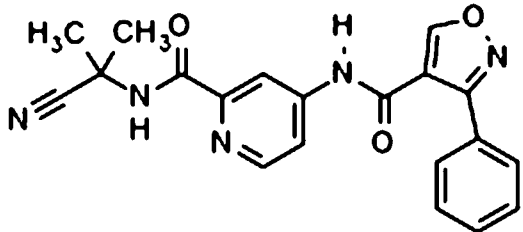
		ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,74 мин; МС m/z 337,3 = [M+H] ⁺ (97% @ 215 нм)
83,4	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(1-метилциклопентанкарбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,92 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 2,18-2,07 (м, 2H), 1,73 (с, 6H), 1,70-1,56 (м, 4H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,32 (с, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,08 мин; МС m/z 315,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
83.5	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(3-циклогексилпропаноиламин)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,51 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 2,41-2,36 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 10H), 1,63-1,57 (м, 1H), 1,54-1,47 (м, 2H), 1,28-1,07 (м, 4H), 0,94-0,85 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,64 мин; МС m/z 343,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
83.6		<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,50 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H),</p>

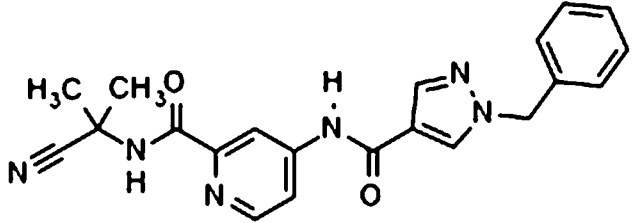
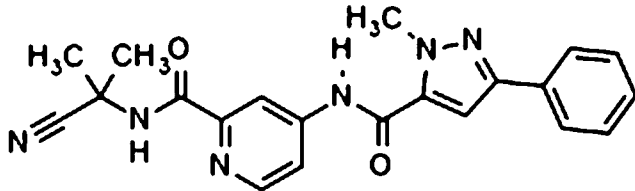
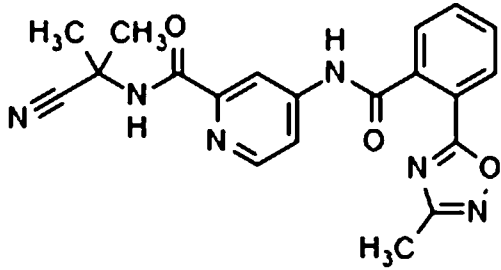
	4-(2-{Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}ацетамидо)-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид	2,24-2,18 (м, 2H), 2,00-1,97 (м, 1H), 1,94-1,87 (м, 1H), 1,72 (с, 6H), 1,52-1,40 (м, 3H), 1,38-1,33 (м, 1H), 1,21-1,06 (м, 4H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,39 мин; МС m/z 341,3 = [M+H] ⁺ (99% @ 215 нм)
83.7	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(1-метилциклогексил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,45 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 2,29 (с, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,52-1,36 (м, 7H), 1,36-1,27 (м, 3H), 1,02 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,56 мин; МС m/z 343,3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)
83.8	 <p>N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-2-циклопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,02 (с, 1H), 9,13 (с, 2H), 8,88 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 2,35-2,29 (м, 1H), 1,74 (с, 6H), 1,20-1,15 (м, 2H), 1,13-1,09 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,56 мин; МС m/z 351,3 = [M+H] ⁺ (99% @ 215 нм)

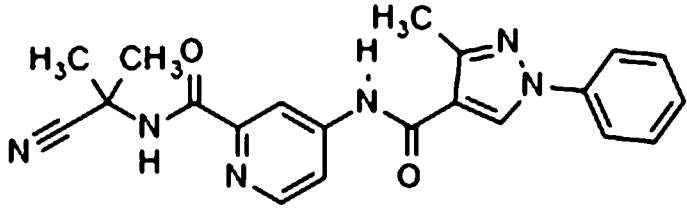
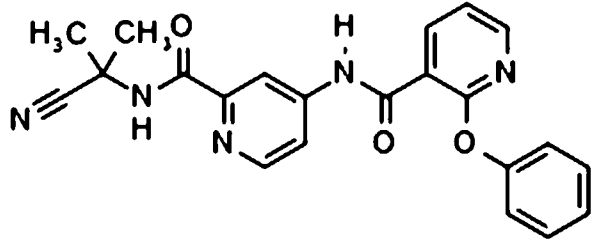
83.9	 <p>N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-изобутилизоксазол-5-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,28 (уш. с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 2,61 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,74 (с, 6H), 0,94 (д, J=6,7 Гц, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,23 мин; МС m/z 356,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
83.10	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(4,4-дифторциклогексил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,57 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 2,35 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,03-1,92 (м, 3H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 3H), 1,72 (с, 6H), 1,31-1,21 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,99 мин; МС m/z 365,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
83,11	 <p>4-[(1-Бензилциклопропанкарбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 4H), 7,20-7,14 (м, 1H), 3,12 (с, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,24 (к, J=4,2 Гц, 2H), 0,87 (к, J=4,4 Гц, 2H).</p>

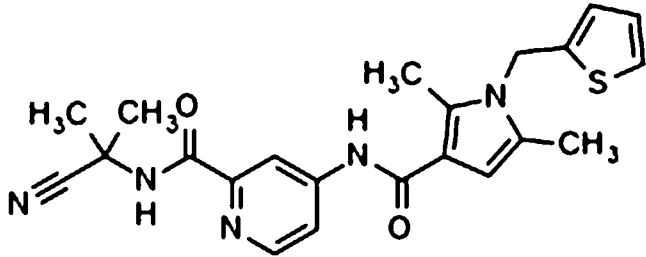
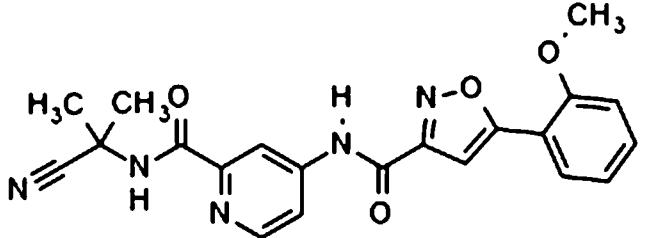
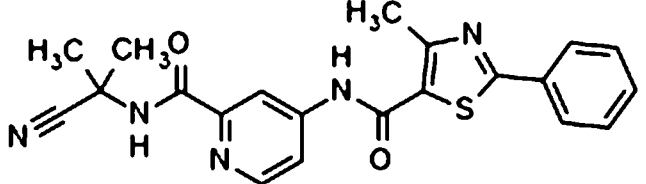
		ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,26 мин; МС m/z 363,3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)
83.13	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[3-(2-метокси-4-пиридил)пропаноиламино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=5,3, 1,3 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,91 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,75 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,73 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,29 мин; МС m/z 368,3 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
83.14	 <p>4-[(5-трет-Бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,66 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,58-8,55 (м, 1H), 8,45-8,41 (м, 1H), 8,05 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,05 (с, 3H), 1,74 (с, 6H), 1,29 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,32 мин; МС m/z 369,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
83.15		<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 3H), 7,59 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м,</p>

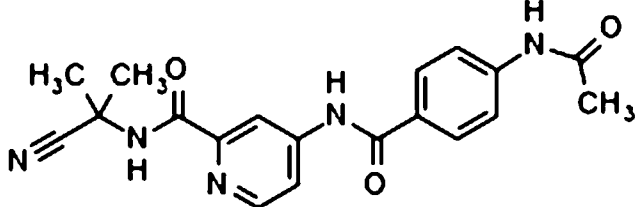
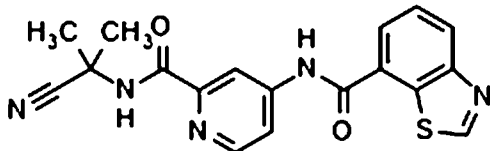
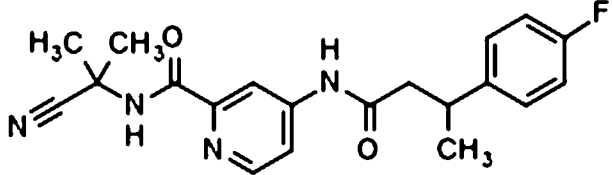
	N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-пиразол-1-илбензоил)амино]пиридин-2-карбоксамид	1H), 6,47-6,45 (м, 1H), 1,73 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,50 мин; МС m/z 375,30 = [M+H] ⁺ (98% @ 215 нм)
83.16	 <p>N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,05 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,38 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,18 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 1,75 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,23 мин; МС m/z 378,20 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)
83.17	 <p>N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-7-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,04 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 1,74 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,32 мин; МС m/z 380,20 = [M+H] ⁺ (94% @ 215 нм)
83,18		1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,86 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 1H),

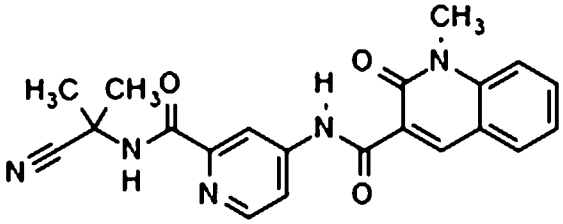
	N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1-этил-индол-2-карбоксамид	7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 4,61 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,75 (с, 6H), 1,34 (т, J=7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,64 мин; МС m/z 376,3 = [M+H] ⁺ (94% @ 215 нм)
83,19	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,92 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,53 (к, J=8,9 Гц, 2H), 1,74 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,85 мин; МС m/z 381,3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)
83,20	 <p>N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-фенилизоксазол-4-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,07 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 2H), 7,54-7,49 (м, 3H), 1,73 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,02 мин; МС m/z 376,3 = [M+H] ⁺ (99% @ 215 нм)

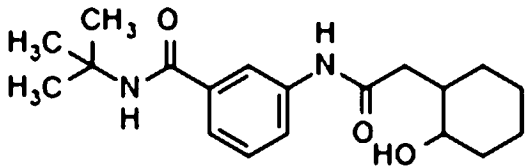
83,21	 <p>4-[(1-Бензилпиразол-4-карбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,42 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,36 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,03 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 3H), 5,41 (с, 2H), 1,73 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,89 мин; МС m/z 389,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
83,22	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-метил-5-фенилпиразол-3-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 1,75 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,44 мин; МС m/z 389,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
83,23	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-метил-5-фенилизоксазол-3-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,16 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,11-8,07 (м, 1H), 7,89 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,85-7,76 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,74 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,61 мин; МС</p>

	N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид	m/z 391,3 = [M+H] ⁺ (96% @ 215 нм)
83,24	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[3-метил-1-фенилпиразол-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,43 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,39 (т, J=7,4 Гц, 1H), 1,74 (с, 6H). Пиразольный СН₃ за пиком ДМСО при 2,50.</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,32 мин; МС m/z 389,3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
83,25	 <p>N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-2-феноксипиридин-3-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,29 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 3H), 1,73 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,24 мин; МС m/z 402,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>

83.26	 <p data-bbox="353 518 1332 606">N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2,5-диметил-1-(2-тиенилметил)пиррол-3-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1538 159 2074 574">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,90 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=3,4, 1,0 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,73 (с, 6H).</p> <p data-bbox="1538 598 2074 686">ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,47 мин; МС m/z 422,3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)</p>
83.27	 <p data-bbox="353 1037 1500 1125">N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-5-(2-метоксифенил)изоксазол-3-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1538 715 2074 1077">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,39 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,30-7,28 (м, 2H), 7,19-7,14 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,75 (с, 6H).</p> <p data-bbox="1538 1101 2074 1189">ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,58 мин; МС m/z 406,2 = [M+H]⁺ (77% @ 215 нм)</p>
83,28		<p data-bbox="1538 1217 2074 1412">1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,85 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,02-7,97 (м, 3H), 7,58-7,54 (м, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,74</p>

	N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамид	(с, 6H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,52 мин; МС m/z 406,2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)
83,29	 <p>4-[(4-Ацетамидобензоил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,29 мин; МС m/z 366,2 = [M+H] ⁺ (94% @ 215 нм)
83.30	 <p>N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1,3-бензотиазол-7-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,13 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,45 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 8,15 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,81 (т, J=7,8 Гц, 1H), 1,75 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,71 мин; МС m/z 366,2 = [M+H] ⁺ (94% @ 215 нм)
83.31	 <p>N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[3-(4-фторфенил)бутаноиламино]пиридин-2-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,52 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 1H), 2,68-2,62 (м, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,25 (д,

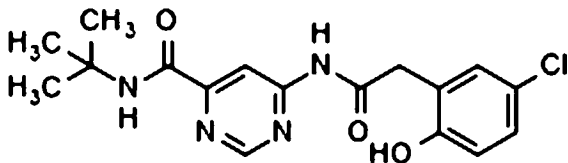
		<p>J=7,0 Гц, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,21 мин; МС m/z 369,3 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
83.32	 <p>N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,52 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,85 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,4 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,75 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,33 мин; МС m/z 390,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>

Пример 84**N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидроксициклогексил)ацетил]амино]бензамид**

НАТУ (268 мг, 0,7 ммоль) прибавляли к перемешиваемому раствору 2-(2-оксоциклогексил)уксусной кислоты (100 мг, 0,64 ммоль), 3-амино-N-трет-бутилбензамида гидрохлорида (146 мг, 0,64 ммоль) и DIPEA (0,28 мл, 1,6 ммоль) в ДМФА (2 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл), и объединенные органические экстракты промывали водой (2×20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал затем растворили в MeOH (2 мл) и обрабатывали NaBH₄ (36 мг, 0,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток разделили между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Очистка препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого порошка с металлическим оттенком как смеси диастереоизомеров 7:3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,93 (с, 1H), 7,93-7,81 (м, 1H), 7,82-7,73 (м, 1H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,31 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,70-4,18 (м, 1H), 3,74-2,93 (м, 1H), 2,87-2,35 (м, 1H), 2,27-1,97 (м, 1H), 1,96-1,77 (м, 1H), 1,76-0,88 (м, 17H).

ЖХ-МС (Способ А) Rt 2,63 мин; МС m/z 333,3 = [M+H]⁺ (61% @ 215 нм); Rt 2,65 мин; МС m/z 333,3 = [M+H]⁺ (38% @ 215 нм)

Пример 85**N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамид**

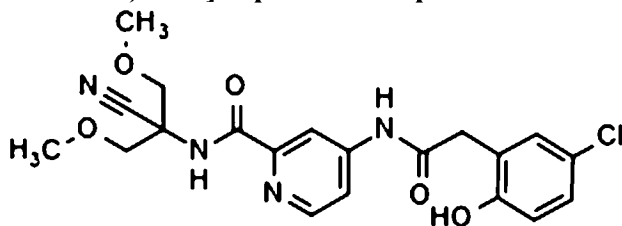
Указанное в заголовке соединение получали из N-трет-бутил-6-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамида (Пример 82) и аналогично Примеру 1, стадии 2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,30 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 8,94 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,54 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).

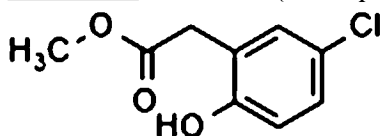
ЖХ-МС (Способ А) Rt 3,16 мин; МС m/z 363,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 86

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-циано-2-метокси-1-(метоксиметил)этил]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: Метил-2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетат

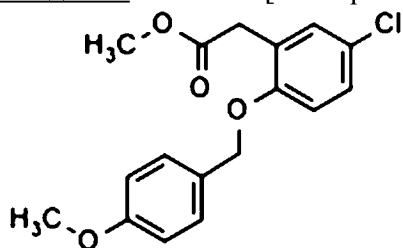


Метил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (1,68 г, 10,11 ммоль), NCS (1,35 г, 10,11 ммоль) и трифенилфосфинсульфид (298 мг, 1,01 ммоль) растворяли в хлороформе (40 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток растворили в EtOAc (50 мл). Смесь промывали водой (2×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного вязкого масла, которое затвердевало при стоянии при комнатной температуре.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,81 (уш. с, 1H), 7,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,56 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,02 мин; МС m/z ионизации не наблюдали

Стадия 2: Метил-2-[5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетат

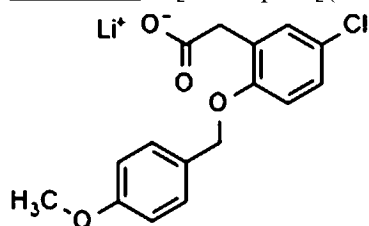


Метил-2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетат (стадия 1)(1,83 мл, 7,76 ммоль) суспендировали в безводном ацетоне (50 мл) и обрабатывали K₂CO₃ (1,61 г, 11,64 ммоль) с последующим прибавлением 1-(бромметил)-4-метоксибензола (1,2 мл, 8,55 ммоль). После нагревания при кипячении (60°C) в течение 2 часов, смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток растворили в EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-25% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,32-7,27 (м, 4H), 7,07 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,96-6,92 (м, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 3,55 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,23 мин; МС m/z ионизации не наблюдали = [M+H]⁺

Стадия 3: 2-[5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетат лития

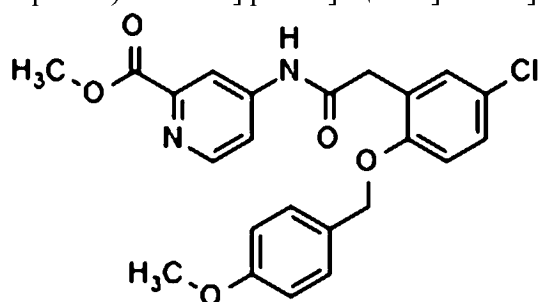


Метил-2-[5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетат (стадия 2) (2,4 г, 6,57 ммоль) растворили в ТГФ (5 мл) и обрабатывали 2М водным раствором гидрата гидроксида лития (3,45 мл, 6,9 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, MeOH (5 мл) прибавляли к двухфазной смеси, и перемешивание продолжили при комнатной температуре в течение 1 часа. Прибавляли дополнительную порцию гидрата гидроксида лития (13,8 мг, 0,33 ммоль, 0,05 экв.), и раствор перемешивали в течение дополнительного часа. Прибавляли дополнительную порцию гидрата гидроксида лития (13,8 мг, 0,33 ммоль, 0,05 экв.), и перемешивание продолжили в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали *в вакууме* и подвергли азеотропной перегонке с MeCN (3×50 мл). Твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл), отфильтровали, промывали диэтиловым эфиром (2×25 мл) и сушили под вакуумом насоса с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошкообразного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,40-7,36 (м, 2H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 6,94-6,89 (м, 3H), 4,97 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,17 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,17 мин; МС m/z 260,9 = [M-H]⁻ (95% @ 215 нм) [наблюдали главный масс-ион для фрагмента декарбоксилированного иона]

Стадия 4: Метил-4-[[2-[5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилат



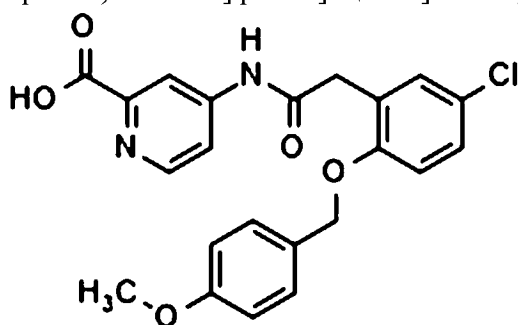
К смеси 2-[5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетата лития (стадия 3) (1,5 г, 4,8 ммоль) и метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата (0,8 г, 5,28 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (50 мл) одновременно прибавляли 50% ТЗР® раствор в EtOAc (5,71 мл, 9,59 ммоль) и TEA (3,35 мл, 19,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем погасили осторожным прибавлением NaHCO₃ (50 мл). H₂O (10 мл) прибавляли для растворения избытка солей, и смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*.

Очистка хроматографией на силикагеле NH, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в гептане, дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,65-6,61 (м, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 3,64 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ F): Rt 1,63 мин; МС m/z 441,2/443,2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия _____ 5: 4-[[2-[5-Хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота

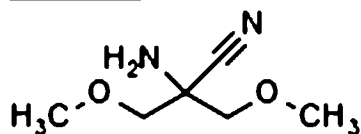


Метил-4-[[2-[5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилат (стадия 4) (1,98 г, 4,49 ммоль) растворили в ТГФ (2,5 мл) и MeOH (2,5мл) и обрабатывали 2М водным раствором гидрата гидроксида лития (2,47 мл, 4,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Прибавляли дополнительную порцию ТГФ (2,5 мл), MeOH (2,5 мл) и воды (2,5 мл), и перемешивание продолжили при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавили EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). pH довели до pH 5, используя 2М KHSO₄ (2 мл), и осадок отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали водой (20 мл), EtOAc (20 мл), диэтиловым эфиром (20 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,68-6,64 (м, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,65 (с, 3H) [ОН не наблюдали].

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,04 мин; МС m/z 427,0/429,0 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Стадия 6: 2-Амино-3-метокси-2-(метоксиметил)пропаннитрил



К суспензии 1,3-диметоксипропан-2-она (400 мг, 3,39 ммоль) в 7М растворе аммиака в MeOH (4,84 мл, 33,86 ммоль) прибавляли хлорид аммония (226 мг, 4,23 ммоль) с последующим прибавлением цианида натрия (207 мг, 4,23 ммоль). После перемешивания

при комнатной температуре в течение 15 минут, прибавляли воду (2,4 мл), и перемешивание продолжили в течение 3 часов. Смесь разбавили EtOAc (30 мл) и промывали насыщ. раствором карбоната натрия (3×20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл). Органическую порцию отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 3,55 (д, J=9,5 Гц, 2H), 3,45 (д, J=9,5 Гц, 2H), 3,45 (с, 6H)

ЖХ-МС (Способ E): Rt 0,66 мин; MS m/z 145,1= [M+H]⁺ (67% @ 215 нм)

Стадия 7: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-циано-2-метокси-1-(метоксиметил)этил]пиридин-2-карбоксамид

К раствору DIPEA (0,25 мл, 1,41 ммоль), 4-[[2-[5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 5) (200 мг, 0,47 ммоль) и 50% ТЗР® раствору в EtOAc (0,6 мл, 0,94 ммоль) в ДМФА (2 мл) прибавляли 2-амино-3-метокси-2-(метоксиметил)пропаннитрил (стадия 6) (101 мг, 0,7 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (10 мл), и объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворили в диоксане (2 мл) и обрабатывали 4N HCl в диоксане (2 мл, 8,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, смесь концентрировали в вакууме, и очистка неочищенного продукта препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,00 (д, J=9,5 Гц, 2H), 3,83 (д, J=9,5 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,50 (с, 6H).

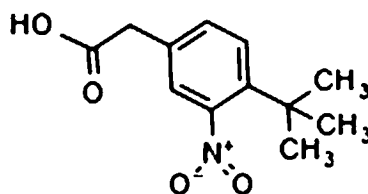
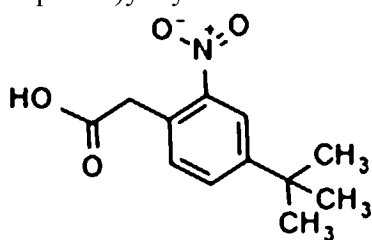
ЖХ-МС (Способ A): Rt 3,09 мин; MS m/z 433,1= [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)

Пример 87

4-[[2-(3-Амино-4-трет-бутил-фенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид и

Пример 88 4-[[2-(2-амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид

Стадия 1: Смесь 2-(4-трет-бутил-2-нитрофенил)уксусной кислоты и 2-(4-трет-бутил-3-нитро-фенил)уксусной кислоты

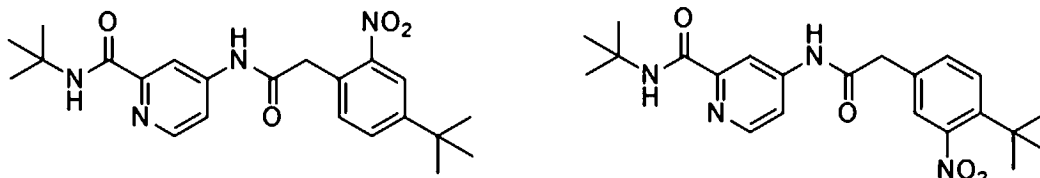


Перемешиваемый раствор 2-(4-трет-бутилфенил)уксусной кислоты (1,0 г, 5,2 ммоль) в воде (5 мл) обрабатывали по каплям азотной кислотой (0,65 мл, 15,6 ммоль) и серной кислотой (0,55 мл, 10,4 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую порцию отделили, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Очистка хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, дала получить указанную в заголовке смесь в виде желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,33 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,13 мин; МС m/z=ионизации не наблюдали

Стадия _____ 2: Смесь N-трет-бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-нитрофенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид и N-трет-бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-3-нитрофенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



К раствору DIPEA (1,36 мл, 7,76 ммоль), 50% ТЗР® раствора в EtOAc (0,6 мл, 5,17 ммоль) и смеси 2-(4-трет-бутил-2-нитрофенил)уксусной кислоты и 2-(4-трет-бутил-3-нитрофенил)уксусной кислоты (стадия 1) (720 мг, 3,03 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавляли 4-амино-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (645 мг, 3,34 ммоль), и данную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (10 мл), и объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением указанных в заголовке соединений в виде желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,81 (м, 2H), 8,46 (м, 2H), 8,16 (м, 2H), 8,03 (м, 3H), 7,84-7,74 (м, 3H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 3H), 4,15 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 1,40 (с, 18H), 1,34 (с, 18H).

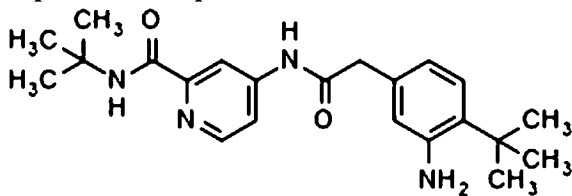
ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,29 мин; МС m/z 413,5= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Стадия _____ 3: 4-[[2-(3-Амино-4-трет-бутил-фенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид и 4-[[2-(2-амино-4-трет-бутил-фенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид

К смеси N-трет-бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-нитрофенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид и N-трет-бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-3-нитрофенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (стадия 2) (950 мг, 2,3 ммоль) в EtOH (5 мл) прибавляли 10% Pd-C (123 мг, 1,15 ммоль), и данную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 часов. Полученную смесь отфильтровали через Celite® и промывали метанолом. Фильтрат

концентрировали *в вакууме* и очистка неочищенного продукта препаративной ВЭЖХ (щелочной рН, метод раннего элюирования) давала следующие соединения в виде белых твердых веществ:

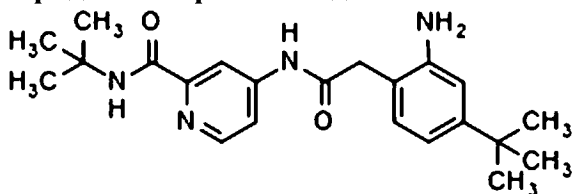
Пример 87: 4-[[2-(3-Амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,59 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,31 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,56 мин; МС m/z 383,3= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 88: 4-[[2-(2-Амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид

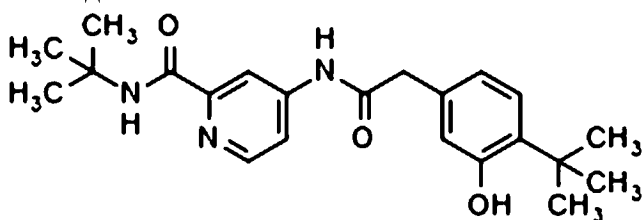


¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,22 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,58 мин; МС m/z 383,3= [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 89

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



К охлажденному (0 °С) раствору 4-[[2-(3-амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Пример 87) (100 мг, 0,26 ммоль) в воде (0,2 мл) прибавляли серную кислоту (0,02 мл, 0,29 ммоль) в воде (0,3 мл) с последующим прибавлением нитрита натрия (20 мг, 0,29 ммоль) в воде (0,5 мл). После перемешивания при 5°С в течение 3 часов, прибавляли пентагидрат сульфата меди (326 мг, 1,31 ммоль) и оксид меди (I) (112,23 мг, 0,78 ммоль) в воде (0,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Полученную смесь разбавили EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделили, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*.

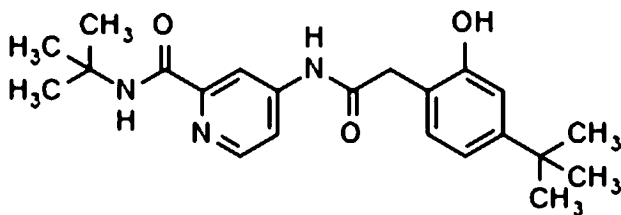
Очистка неочищенного материала препаративной ВЭЖХ (кислый рН, метод раннего элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,32 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,76 мин; МС m/z 384,2= [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Пример 90

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



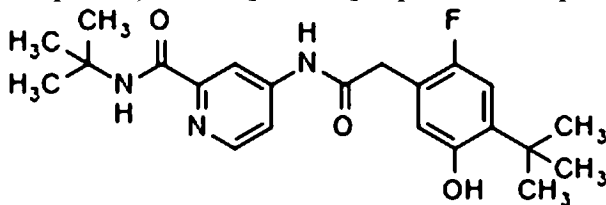
Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(2-амино-4-трет-бутил-фенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Пример 88) аналогично Примеру 89.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,25 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,76 мин; МС m/z 384,2= [M+H]⁺ (100% @ 215 нм)

Пример 91

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-фтор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид



К раствору N-трет-бутил-4-[[2-(2-фтор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Пример 3,13b) (300 мг, 0,87 ммоль) в ДХМ (12 мл) прибавляли трет-бутанол (332 мкл, 3,47 ммоль) и H₂SO₄ (250 мкл, 0,87 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали *в вакууме* и разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую порцию отделили, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и концентрировали *в вакууме*. Очистка остатка препаративной ВЭЖХ (кислый рН, стандартный метод элюирования) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

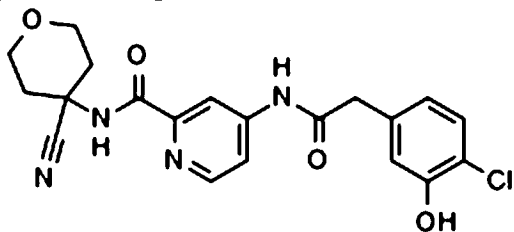
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19

(д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,32 (с, 9H).

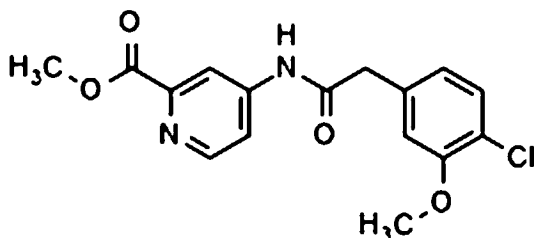
ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,89 мин; МС m/z 402,3 = $[M+H]^+$ (96% @ 215 нм)

Пример 92

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: Метил-4-[[2-(4-хлор-3-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилат

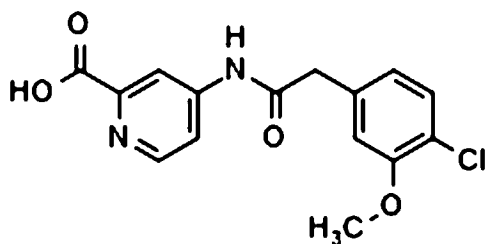


Указанное в заголовке соединение получали из 2-(4-хлор-3-метоксифенил)уксусной кислоты и метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата аналогично Примеру 41, стадии 1.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,77 (с, 1H), 8,55 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=5,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,91 (дд, $J=8,1, 1,7$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,73 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,03 мин; МС m/z 335,0/337,0 = $[M+H]^+$ (95% @ 215 нм)

Стадия 2: 4-[[2-(4-Хлор-3-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота

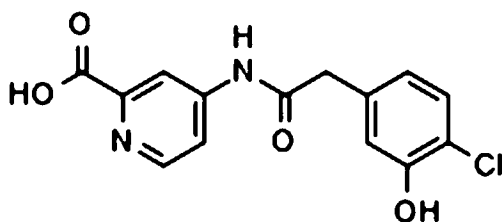


Указанное в заголовке соединение получали из метил-4-[[2-(4-хлор-3-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилата (стадия 1) аналогично Примеру 41, стадии 2.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,77 (с, 1H), 8,53 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,91 (дд, $J=8,1, 1,9$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,73 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,88 мин; МС m/z 321,0/322,9 = $[M+H]^+$ (100% @ 215 нм)

Стадия 3: 4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(4-Хлор-3-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 2) и VBr_3 аналогично Примеру 31, стадии 1.

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,80 мин; МС m/z 306,9/308,9 = $[M+H]^+$ (62% @ 215 нм)

Стадия 4: 4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид

К раствору 4-[[2-(4-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 3) (65%, 50 мг, 0,11 ммоль), 4-аминотетрагидропиран-4-карбонитрила (16 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (0,04 мл, 0,21 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) прибавляли НАТУ (48 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили 0,5 М NaOH (водн., 0,4 мл), перемешивали в течение 5 мин, затем подкисляли до pH 5 с помощью 2М водной HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×5 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка препаративной ВЭЖХ (кислый pH, метод раннего элюирования) с последующей лиофилизацией чистых фракций дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого порошка с металлическим оттенком.

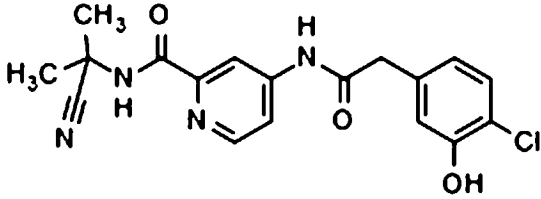
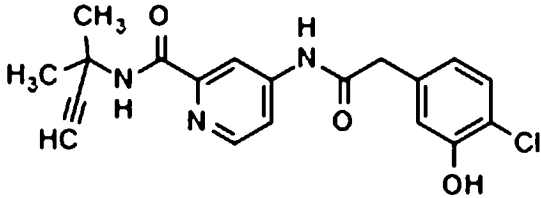
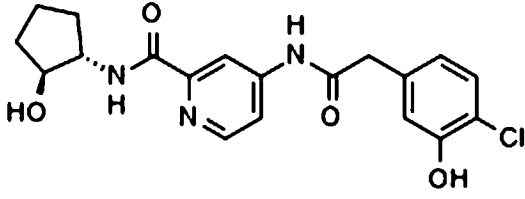
1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,79 (с, 1H), 10,11 (уш. с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,53 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=8,2, 1,9$ Гц, 1H), 3,90-3,82 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,62-3,53 (м, 2H), 2,39-2,33 (м, 2H), 2,13-2,00 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,50 мин; МС m/z 415,1/417,1 = $[M+H]^+$ (100% @ 215 нм)

Соединения следующих табличных примеров (Таблица 15) получали из 4-[[2-(4-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 92, стадия 3) аналогично Примеру 92, стадии 4, заменяя 4-аминотетрагидропиран-4-карбонитрил соответствующим коммерчески доступным амином.

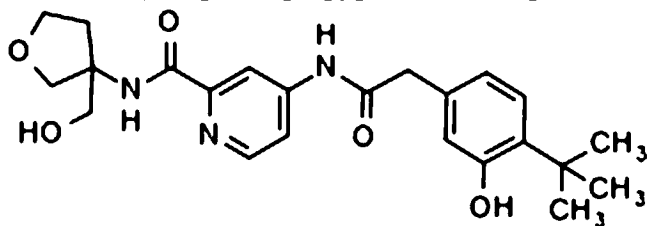
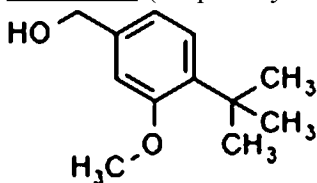
Таблица 15

Пример	Структура и наименование	1H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, $[M+H]^+$,

<p>92.1</p>	 <p>4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,79 (с, 1H), 10,14 (уш. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,76 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 1,72 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,63 мин; МС m/z 373,1/375,1 = [M+H]⁺ (95% @ 215 нм)</p>
<p>92.2</p>	 <p>4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,76 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,64 (с, 6H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,90 мин; МС m/z 372,1/374,1 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)</p>
<p>92,3</p>	 <p>4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 4,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,98 (дк, J=13,1, 7,2, 6,4 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 2H), 1,57-1,38 (м, 2H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,37 мин; МС m/z 390,1/392,1 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>

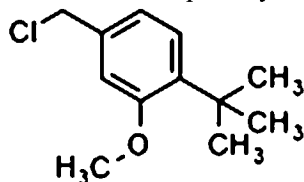
Пример 93

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид

Стадия 1: (4-трет-Бутил-3-метоксифенил)метанол

К перемешиваемому раствору 4-трет-бутил-3-метоксибензойной кислоты (1,9 г, 9,12 ммоль) в ТГФ (20мл) прибавляли 1М боран-ТГФ (25,55 мл, 25,55 ммоль), и данную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь погасили метанолом (10 мл) и легколетучий растворитель удалили *в вакууме*. Прибавляли больше метанола (10 мл), и летучие фракции удалили *в вакууме*. Этот процесс повторили еще раз с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

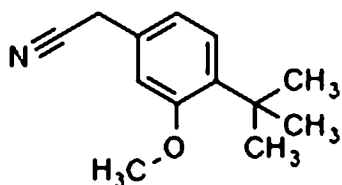
1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,14 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 6,94 (с, 1Н), 6,81 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 5,09 (с, 1Н), 4,45 (с, 2Н), 3,80 (с, 3Н), 1,32 (с, 9Н).

Стадия 2: 1-трет-Бутил-4-(хлорметил)-2-метоксибензол

Перемешиваемый раствор (4-трет-бутил-3-метоксифенил)метанола (стадия 1)(1,56 г, 8,03 ммоль) и ДМФА (0,59 мл, 8,03 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывали по каплям тионилхлоридом (1,42 мл, 16,06 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*, и данный остаток разбавили EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (10 мл). Органическую порцию отделили, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,21 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 6,94 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1Н), 4,72 (с, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 1,33 (с, 9Н).

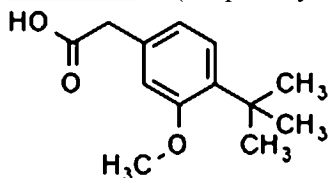
Стадия 3: 2-(4-трет-Бутил-3-метоксифенил)ацетонитрил



Раствор 1-трет-бутил-4-(хлорметил)-2-метоксибензола (стадия 2) (1,7 г, 7,99 ммоль) в ДМФА (10 мл) обрабатывали цианидом натрия (0,78 г, 15,98 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Смесь разбавили EtOAc (30 мл) и промывали насыщ. Карбонатом натрия (3×20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл). Органический слой отделили, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,32 (с, 9H).

Стадия 4: 2-(4-трет-Бутил-3-метоксифенил)уксусная кислота

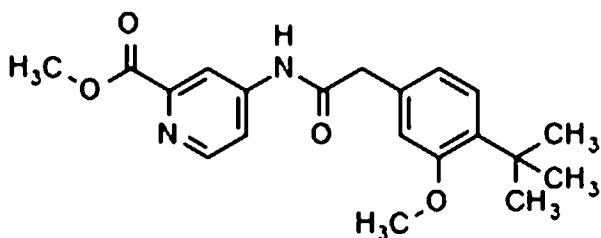


К раствору 2-(4-трет-бутил-3-метоксифенил)ацетонитрила (стадия 3) (1,52 г, 7,48 ммоль) H₂O (5 мл) прибавляли гидрат гидроксида лития (1,76 мл, 37,39 ммоль), и данную реакцию смесь нагревали при кипячении в течение 10 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь подкисляли раствором концентрированной HCl. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл) и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,13 (с, 1H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 1,32 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ E): Rt 1,14 мин; MS m/z 220,9 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Стадия 5: Метил-4-[[2-(4-трет-бутил-3-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилат



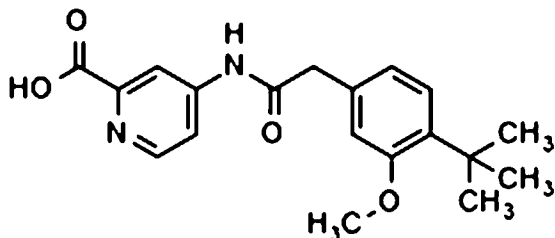
Указанное в заголовке соединение получали из 2-(4-трет-бутил-3-метоксифенил)уксусной кислоты (стадия 4) и метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата аналогично Примеру 30, стадии 1.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,0 Гц,

1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 1,31 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,19 мин; МС m/z 357,0 = [M+H]⁺ (97% @ 215 нм)

Стадия 6: 4-[[2-(4-трет-Бутил-3-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота

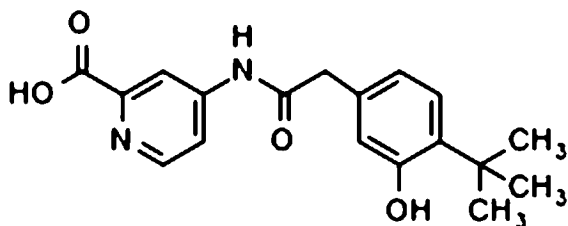


Указанное в заголовке соединение получали из метил 4-[[2-(4-трет-бутил-3-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксилата (стадия 5) и гидрата гидроксида лития аналогично Примеру 30, стадии 2.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,31 (с, 9H)

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 1,03 мин; МС m/z 343,1 = [M+H]⁺ (94% @ 215 нм)

Стадия 7: 4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(4-трет-бутил-3-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 6) и ВВг₃ аналогично Примеру 31, стадии 1.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,12 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,60 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=5,9, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,76 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,71-6,66 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 1,32 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ Е): Rt 0,97 мин; МС m/z 329 = [M+H]⁺ (76% @ 215 нм)

Стадия 8: 4-[[2-(4-трет-бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(4-трет-бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 7) и (3-аминотетрагидрофуран-3-ил)метанола аналогично Примеру 31, стадии 2.

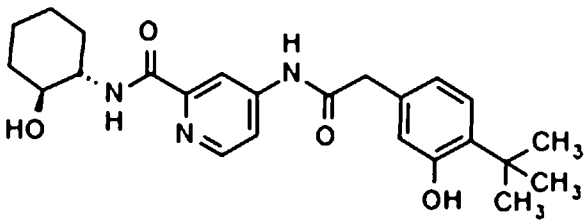
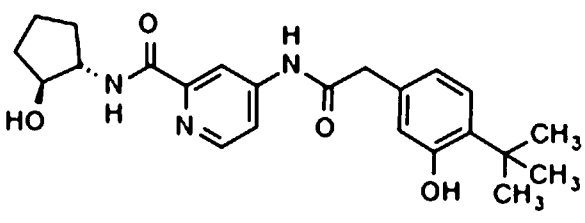
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 5,17 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,90-3,76 (м, 4H), 3,61 (д, J=5,2

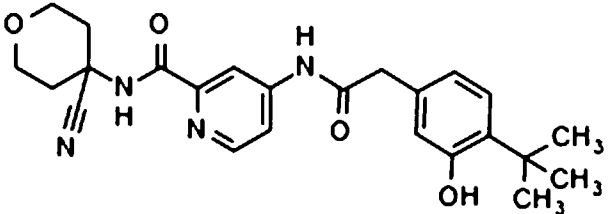
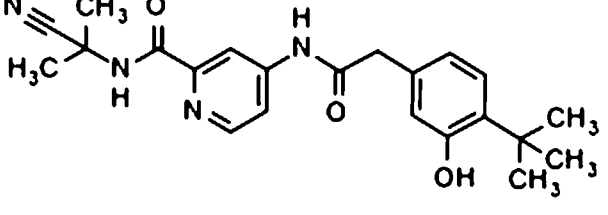
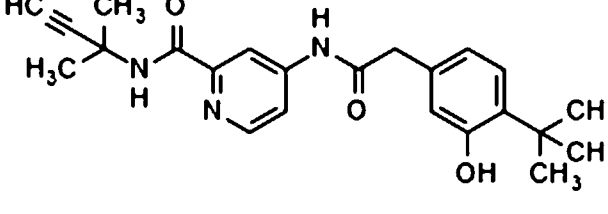
Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,32 (ддд, J=12,6, 7,6, 5,0 Гц, 1H), 1,98 (дт, J=12,8, 7,8 Гц, 1H), 1,32 (с, 9H).

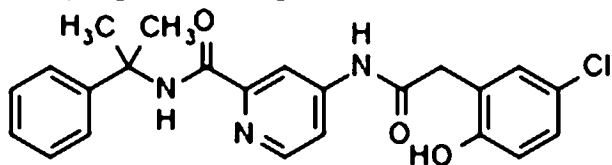
ЖХ-МС (Способ А): Rt 2,91 мин; МС m/z 428,3 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)

Соединения следующих табличных примеров (Таблица 16) получали из 4-[[2-(4-трет-бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 93, стадия 7) аналогично Примеру 93, стадии 8, заменяя (3-аминотetraгидрофуран-3-ил)метанол соответствующим коммерчески доступным амином.

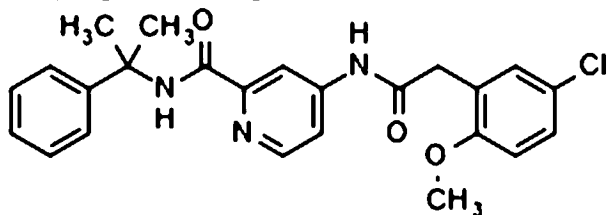
Таблица 16

Пример	Структура и наименование	¹H ЯМР Время удерживания ЖХ-МС, [M+H]⁺,
93.1	 <p>4-[2-(4-трет-бутил-3-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,74 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 4,69 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,61-3,52 (м, 3H), 3,48-3,39 (м, 1H), 1,96-1,84 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,32 (с, 9H), 1,32-1,20 (м, 4H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,24 мин; МС m/z 426,3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)
93.2	 <p>4-[2-(4-трет-бутил-3-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,76 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 4,81 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,05-3,93 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,74-1,58 (м, 2H), 1,56-1,42 (м, 2H), 1,32 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,12 мин; МС m/z 412,3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 нм)

93.3	 <p>4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 3,87 (дт, J=12,2, 3,8 Гц, 2H), 3,64-3,55 (м, 4H), 2,41-2,33 (м, 2H), 2,08 (ддд, J=13,8, 10,3, 3,9 Гц, 2H), 1,32 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,30 мин; МС m/z 437,2 = [M+H]⁺ (98% @ 215 нм)</p>
93.4	 <p>4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,76 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 3,57 (с, 2H), 1,73 (с, 6H), 1,33 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,41 мин; МС m/z 395,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)</p>
93.5	 <p>4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 1,65 (с, 6H), 1,32 (с, 9H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,64 мин; МС m/z 394,2 = [M+H]⁺ (96% @ 215 нм)</p>

Пример 94**4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-1-фенилэтил)пиридин-2-карбоксамид**

Стадия 1: 4-[[2-(5-Хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-1-фенилэтил)пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 8.1, стадия 2) и 2-фенилпропан-2-амин аналогично Примеру 86, стадии 7.

Стадия 2: 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-1-фенилэтил)пиридин-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали из 4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-1-фенил-этил)пиридин-2-карбоксамид (стадия 1) и ВВг₃ аналогично Примеру 3, стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,23-7,18 (м, 2H), 7,11 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 1,72 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): Rt 3,88 мин; МС m/z 424,2/426,2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 нм)

Биологический пример 95**Автоматический анализ цельноклеточной фиксации потенциала для выявления активности ТМЕМ16А в рекомбинантных клетках****Клеточная культура и получение**

Клетки щитовидной железы (FRT) крыс Fisher, стабильно экспрессирующие ТМЕМ16А человека (вариант ТМЕМ16Аabc; доктор Luis Galletta, Istituto Giannina, Италия), культивировали в колбах Т-75 в среде Hams F-12 с модификацией Coon (Sigma), дополненной 10% (об./об.) фетальной бычьей сывороткой, пенициллин-стрептомицином (10000 Ед./мл /10000 мкг/мл), G-418 (750 мкг/мл), L-глутамином (2 мМ) и раствором гидрокарбоната натрия (7,5% об./об.). При ~ 90% слиянии клетки собирали для экспериментов путем открепления смесью 2:1 (об./об.) Detachin (BMS Biotechnology) и 0,25% (об./об.) трипсина-ЭДТА. Клетки разбавляли до плотности 3,5-4,5×10⁶ клеток/мл средой, содержащей CHO-S-SFM II (Sigma), 25 мМ HEPES (Sigma) и ингибитор трипсина

соевых бобов (Sigma).

Запись цельноклеточной фиксации потенциала

Цельноклеточную фиксацию потенциала клеток FRT-TMEM16A осуществляли с использованием автоматизированной системы фиксации потенциала (Qpatch, Sophion). Вкратце, после того, как между ячейками и планарной записывающей решеткой были установлены уплотнения с высоким сопротивлением (ГОм), пластырь был разорван с использованием импульсов всасывания, чтобы установить конфигурацию записи на все ячейки в методе фиксации потенциала. В анализе использовали следующие растворы (все реагенты Sigma):

Внутриклеточный раствор (мМ): N-метил-D-глюкамин 130, CaCl₂ 18,2, MgCl₂ 1, HEPES 10, EGTA 10, BAPTA 20, Mg-АТР 2, pH 7,25, 325 мОсм с сахарозой.

Внеклеточный раствор (мМ): N-метил-D-глюкамин 130, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,3, 320 мОсм с сахарозой.

Внутриклеточный раствор буферизует внутриклеточный кальций на уровнях, необходимых для активации ~20% максимального тока, опосредованного TMEM16A (EC₂₀ для ионов кальция). Фиксацию напряжения клетки осуществляли при потенциале удержания -70 мВ, и комбинированный шаг напряжения (до +70 мВ)/линейное изменение (от -90 мВ до +90 мВ) применяли при 0,05 Гц. После периода испытаний на текущую стабилизацию, соединения, растворенные в 100% (об. / об.) ДМСО и впоследствии разведенные во внеклеточном растворе, были применены для получения кривой совокупной концентрации-эффекта. Каждую концентрацию тестируемого соединения инкубировали в течение 5 минут перед добавлением следующей концентрации. После того, как конечная концентрация была проверена, сверхмаксимальную концентрацию либо известного активного положительного модулятора, либо ингибитора TMEM16A, CaCCinhA01 (Del La Fuente *et al*, 2008), прибавляли для определения верхнего и нижнего пределов анализа..

Активность соединения определяли количественно, измеряя увеличение тока при добавлении соединения и выражая его как процентное увеличение исходного уровня тока TMEM16A. Процент увеличения тока определяли для каждой концентрации, и данные наносили на график как функцию концентрации, используя либо программное обеспечение Qpatch, либо Graphpad Prism v6.05, предоставляя концентрацию, которая давала 50% ее максимального эффекта (EC₅₀) и максимальной эффективности (процент увеличения базовой линии).

Метод расчета результатов изображен на Фиг. 1, где приведен пример следа из анализа Qpatch TMEM16A. На Фиг. 1, I_{BL} равен базовому току, I_[#1] равно пиковому току во время концентрации тестируемого соединения 1 инкубационного периода и т. д.

Пиковый ток TMEM16A при +70 мВ был нанесен на график как функция времени в течение периода анализа. Базовый ток (I_{BL}) измеряли после периода стабилизации. Увеличение тока для каждого добавления соединения определяли, беря пиковый ток в течение периода инкубации и вычитая ток из предыдущего периода записи, а затем выражая

его как процент от базового тока. Для концентрации тестируемого соединения 1 на Фиг. 1 это:

$$(I_{\#1} - I_{BL}/I_{BL}) \times 100$$

Для каждой дополнительной протестированной концентрации увеличение тока определялось путем вычитания тока из предыдущего инкубационного периода и нормализации базового значения - для тестовой концентрации 2 на Фиг. 1 это:

$$(I_{\#2} - I_{\#1} / I_{BL}) \times 100$$

Значения для каждой тестируемой концентрации наносили на график как кумулятивную функцию концентрации, например, для тестовой концентрации два это будет сумма пиковых изменений, измеренных во время концентрации один плюс концентрация два.

Результаты, полученные для примеров соединений, приведены в Таблице 8, из которой видно, что соединения по настоящему изобретению способны значительно увеличивать уровень тока ТМЕМ16А.

Таблица 17 - % Потенцирования, проиллюстрированный 3,33 мкМ раствором тестируемых соединений и рассчитанные значения EC₅₀

Пример	% Потенцирования @ 3,33 мкМ, Среднее	EC ₅₀ , Среднее (мкМ)
1	203	0,21
1,1	182	0,56
1.2	170	0,54
1.3	233	0,24
1.4	195	0,40
1.5	149	0,34
1.6	255	0,06
1.7	239	0,15
1.8	300	0,41
1.9	79	4,20
1,10	200	0,08
2	262	0,27
2.1	216	0,49
2.2	158	1,61
2.3	203	0,59
2.4	53	
2.5	51	1,34
2.6	140	2,91

2.7	51	8,19
2.8	74	4,55
2.9	148	0,99
2.10	133	0,46
2.11	126	0,43
2.12	111	0,31
2.13	126	0,46
2.14	100	1,78
2.15	163	0,49
2.16	60	4,27
2.17	172	0,27
2.18	118	1,41
2.19	249	0,46
3	287	0,11
3.1a	128	0,18
3.2a	116	0,16
3,3a	91	0,07
3.4a	206	0,14
3.5a	311	0,50
3.6a	546	0,37
3.7a	135	0,28
3.5b	150	0,20
3.6b	205	0,12
3.7b	160	0,18
3.8b	203	0,30
3.9b	144	0,96
3.10b	159	0,46
3.11b	168	0,41
3.12b	143	0,34
3.13b	179	0,25
3.14b	251	0,04
3.15b	127	
3.16b	167	0,17
3.17b	227	0,12

4	96	1,50
4.1	79	2,17
4.2	116	0,66
4.3	151	1,53
4.4	61	4,19
4.5	138	0,70
4.6	53	3,86
4.7	68	
4.8	55	2,07
4.9	60	4,66
5	78	0,80
5,1	140	0,87
5.2	63	
5.3	152	0,88
5.4	57	
5.5	132	0,72
5.6	101	0,15
5.7	131	1,23
5.8	116	0,46
5.9	126	1,13
5.10	78	3,77
5.11	89	0,17
5.12	100	0,76
5.13	94	1,14
5.14	128	0,76
5.15	87	
5.16	110	
5.17	94	0,65
5.18	79	0,46
5.19	75	1,85
5.20	221	0,57
5.21	172	0,51
5.22	94	
5.23	144	1,20

5.24	189	0,14
5.25	67	
5.26	110	1,20
5.27	84	
5.29	190	0,86
5.31	145	
5.32	285	
5,33	49	
5,34	185	0,64
5,35	106	0,18
5,36	44	0,06
5,37	117	0,15
5,38	231	0,15
5,39	147	
6	162	1,14
7	153	0,65
7.1	241	0,34
7.2	203	0,26
7.3	125	0,20
7.4	52	0,65
7.5	239	0,28
7.6	285	0,10
7.7	234	0,13
7.8	231	0,92
7.9	288	0,23
7.10	218	0,36
7.11	167	0,32
7.12	101	2.11
7.13	212	0,09
7.14	225	0,15
7.15	230	0,05
7.16	354	0,13
8	88	3,02
8,1	155	0,59

8.2	169	1,96
8.3	238	0,23
9	149	0,23
9,1	77	4,62
9,2	196	0,19
10	250	0,22
11	76	0,90
12	112	1,76
13	245	1,00
14	58	
15	200	0,13
16	63	
17	173	1,49
18	405	0,45
19	57	
20	111	0,22
21a	99	1,57
21b	164	1,08
22,1	114	
22,2	157	0,26
22,3	132	
23	93	
23.1	150	
23.2	87	
23.3	59	0,47
23.4	115	
23.5	110	
23.6	108	
23.7	98	
23.8	122	
23.9	47	
23.11	101	
23.12	197	0,33
23.13	169	0,57

23.14	33	
23.15	147	1,19
23.16	68	1,40
24	68	
25	330	0,37
25,1	393	0,14
26	108	
27	90	
27.1	52	
27.2	300	
27.3	166	0,29
28	318	0,40
28,1	68	
30	113	1,22
30,1	245	0,14
30,2	221	0,18
30,3	100	0,25
30.3a	221	
30.4	95	0,75
30.5	63	
30.6	80	
30.7	124	0,34
30.8	121	0,70
30.9	100	0,47
30.10	265	
30,11	125	0,22
30.12	314	
30.13	205	0,38
31	223	0,12
31,2	110	0,01
31,3	205	0,21
31,3a	238	0,55
31,4	186	0,02
32	171	

32.1	246	
32.2	183	0,34
32.3	288	0,29
32.4	187	0,71
32.5	177	0,59
32.6	153	0,82
32.7	111	0,20
32.8	79	
32.9	31	
33	245	0,24
34	245	0,09
35	180	0,19
35a	137	0,10
35b	190	0,31
35.1	51	
35.2	300	0,61
35.3	144	
35.4	138	
35.6	53	
35.7	97	
35.8	250	0,18
35.9	455	0,54
35.10	223	0,28
35.11	107	
35.12	158	0,42
35.13	191	0,35
35.14	172	0,27
35.15	158	0,15
35.16	85	0,33
35.17	153	0,15
35.18	147	0,43
35.19	248	0,47
35.20	240	0,42
35.21	200	0,41

35.22	104	0,22
35.24	120	0,01
35.25	126	0,10
35.26	157	
35.27	496	0,33
36	199	0,02
37	352	0,12
38	307	0,05
39	262	0,06
40	153	0,70
40,1	91	0,87
41	38	
42	143	0,76
43	174	0,70
44	377	0,05
45	151	
46	275	0,25
46a	249	0,11
46b	215	
47	237	0,18
47.1	156	1,92
47.2	212	0,23
47.3	237	0,35
48	195	0,10
48,1	185	0,42
49	226	0,68
50	65	
51	54	
53	184	0,39
54	62	
55	114	
56	76	
57a	285	0,51
57b	162	0,67

58	217	
59	175	
60	126	0,35
60,1	60	
60,2	169	0,20
61	85	
62	99	
63	37	
64	55	
64,1	78	
64,2	61	
64,3	70	
64,4	2	
64,5	143	0,45
64,6	0	
64,7	83	
64,8	97	
65	55	
65,1	75	0,47
65,2	73	0,48
65,3	33	
65,4	10	
66	130	
67	158	1,10
68	39	
69	47	
70	138	
71	162	
71,1	256	0,25
72	53	
73	196	0,31
73,1	389	0,28
74	337	0,18
74,1	49	

75	34	
76	366	0,22
77	139	0,41
77,1	151	0,54
78	98	0,02
78,1	238	0,05
78,2	86	0,02
79	60	
79,1	45	
79,2	211	
79,3	64	0,24
80	130	
81	151	0,37
81,1	108	
81,2	103	0,42
81,3	129	0,04
81,4	122	0,04
81,5	74	
82	88	0,72
83	6	
83,1	159	
83.2	41	
83.3	16	
83,4	58	
83.5	185	
83.6	248	
83.7	147	
83.8	35	
83.9	18	
83.10	62	
83,11	13	
83.13	-1	
83.14	70	
83.15	-10	

83.16	60	
83.17	8	
83,18	16	
83,19	28	
83,20	9	
83,21	70	
83,22	85	
83,23	-11	
83,24	55	
83,25	-8	
83.26	95	
83.27	-11	
83,28	20	
83,29	-9	
83.30	93	
83.31	78	
83.32	-16	
85	155	0,35
86	593	0,35
87	332	0,22
88	270	0,24
89	366	0,09
90	219	0,12
92	133	0,11
92.1	151	0,14
92.2	71	0,01
93.1	207	0,05
93.2	220	0,04
93.3	130	0,06
93.4	476	0,07
93.5	136	0,02
94	516	0,34

ЛИТЕРАТУРА

Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, Anbar RD, Schaberg AE, Durham TA, Ramsay BW; TIGER-1 Investigator Study Group (2011) Denufosal tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am J Respir Crit Care Med*, 183(5):627-634.

Boucher RC (2007) Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med.*, 261(1):5-16.

Caputo A, Caci E, Ferrera L, Pedemonte N, Barsanti C, Sondo E, Pfeiffer U, Ravazzolo R, Zegarra-Moran O & Galiotta LJ (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. *Science*, 322(5901):590-594.

Del La Fuente R, Namkung W, Mills A & Verkman AS (2008) Small molecule screen identifies inhibitors of a human intestinal calcium-activated chloride channel. *Mol Pharmacol*, 73(3):758-768.

Kellerman D, Rossi Mospan A, Engels J, Schaberg A, Gorden J & Smiley L (2008) Denufosal: a review of studies with inhaled P2Y(2) agonists that led to Phase 2. *Pulm Pharmacol Ther*, 21(4):600-607.

Kunzelmann K & Mall M (2003) Pharmacotherapy of the ion transport defect in cystic fibrosis: role of purinergic receptor agonists and other potential therapeutics. *Am J Respir Med*, 2(4):299-309.

Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW and Boucher RC (1998) Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*, 95(7):1005-15.

Moss RB (2013) Pitfalls of drug development: lessons learned from trials of denufosal in cystic fibrosis. *J Pediatr*, 162(4):676-680.

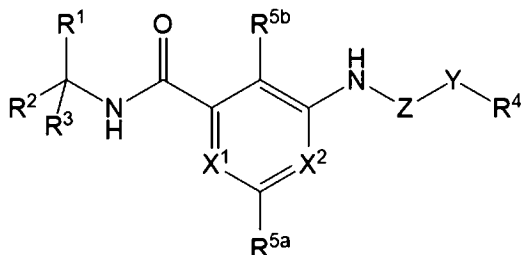
Pedemonte N & Galiotta LJ (2014) Structure and function of TMEM16 proteins (anoctamins). *Physiol Rev*, 94(2):419-459.

Pezullo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Abou Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, Karp PH, Wohlford-Lenan CL, Haagsman HP, van Eijk M, Banfi B, Horswill AR, Stoltz DA, McCray PB Jr, Welsh MJ & Zabner J (2012) reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature*, 487(7405):109-113.

Yang YD, Cho H, Koo JY, Tak MH, Cho Y, Shim WS, Park SP, Lee J, Lee B, Kim BM, Raouf R, Shin YK & Oh U (2008) TMEM16 confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. *Nature*, 455(7217):1210-1215.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I), включающее все таутомерные формы, все энантиомеры и изотопные варианты и их соли и сольваты:



(I)

где:

R^1 представляет собой H, CN, $C(O)OR^{12}$, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил или C_{2-3} алкинил, причем любые из алкильных, алкенильных или алкинильных групп необязательно замещены одним или более заместителями, подходяще, одним заместителем, выбранным из фтора, OR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)R^{12}$ и $N(R^{13})C(O)R^{12}$;

где каждый R^{12} и R^{13} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила.

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный OR^{12} ;

R^3 представляет собой:

C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, подходяще, одним заместителем, выбранным из фтора, CN, $R^{14} OR^{14}$, OR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $N(R^{16})C(O)R^{15}$, $N(R^{15})S(O)_2R^{14}$, $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ и $N(R^{15})C(O)OR^{16}$; или

3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему или 6-10-членную арильную или 5-10-членную гетероарильную циклическую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OR^{17} и $N(R^{17})_2$;

где R^{14} представляет собой 6-10-членную арильную или 5-10-членную гетероарильную кольцевую систему, или 3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OR^{17} и $N(R^{17})_2$; где каждый R^{17} независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; или

R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием 3-10-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, необязательно замещенной одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^9 , $N(R^9)_2$, $C(O)OR^9$, $C(O)N(R^9)_2$, $C(O)R^9$, $N(R^9)C(O)R^9$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного галогеном, OR^9 или $N(R^9)_2$; или

R^1 , R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием мостиковой 5-10 членной карбоциклической или гетероциклической

кольцевой системы или фенила, любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, OR⁹, N(R⁹)₂, C(O)OR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)R⁹, N(R⁹)C(O)R⁹ и C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного галогеном, OR⁹ или N(R⁹)₂;

каждый R⁹ независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ галогеналкила;

каждый из X¹ и X² независимо представляет собой N или CR⁸;

R⁸ представляет собой H, галоген, OH, O(C₁₋₄ алкил), CN или NH₂;

Y представляет собой связь или C₁₋₆ алкилен с прямой цепью, который необязательно замещен одним или более заместителями R¹⁸, причем два заместителя R¹⁸ могут быть присоединены к одинаковым или различным атомам углерода;

где каждый R¹⁸ независимо представляет собой C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ галогеналкил, в котором -CH₂- необязательно заменена на -NH- или -O- и где две группы R¹⁸ могут соединяться с атомом или атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы;

Z представляет собой -C(O)- или -C(O)NH-;

R⁴ представляет собой 6-14-членную арильную, 5-14-членную гетероарильную или 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из:

галогена, CN, нитро, R¹⁹, OR¹⁹, OR⁶, SR⁶, NR⁶R⁷, C(O)R⁶, C(O)R¹⁹, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)(R⁷), N(R⁷)C(O)R⁶;

C₁₋₆ алкила или O(C₁₋₆ алкила), любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, нитро, R¹⁹, OR⁶, SR⁶, NR⁶R⁷, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)(R⁷) и N(R⁷)C(O)R⁶; и

когда R⁴ не имеет полностью ароматический характер, представляет собой оксо;

где R¹⁹ представляет собой 5- или 6-членную арильную или гетероарильную кольцевую систему или 3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, OH, O(C₁₋₄ алкила), O(C₁₋₄ галогеналкила);

R⁶ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, бензил, 3-7-членный карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил;

R⁷ представляет собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил; или

R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или более дополнительных гетероатомов и, необязательно, замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо и галогена; и

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил или галоген;

для применения в медицине.

2. Соединение для применения по п. 1 в лечении или профилактике заболеваний и патологических состояний, на которые оказывает влияние модуляция TМЕМ16А.

3. Предложено также применение соединений общей формулы (I), как определено в

п. 1, в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний и патологических состояний, на которые оказывает влияние модулятор ТМЕМ16А.

4. Способ лечения или профилактики заболеваний и патологических состояний, на которые оказывает влияние модулятор ТМЕМ16А, причем данный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I), как определено в п. 1.

5. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 2-4, отличающиеся тем, что заболевание или патологическое состояние, на которое оказывает влияние модулятор ТМЕМ16А, выбирают из респираторных заболеваний и патологических состояний, сухости во рту (ксеростомия), кишечной гипермобильности, холестаза и глазных заболеваний.

6. Соединение для применения, применение или способ по п. 5, отличающиеся тем, что респираторные заболевания и патологические состояния выбирают из муковисцидоза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического бронхита, эмфиземы, бронхоэктазов, включая некистозный фиброз, бронхоэктазию, астму и первичную цилиарную дискинезию.

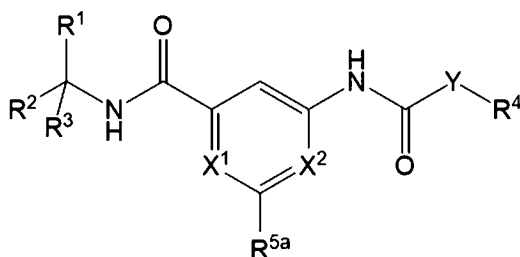
7. Соединение для применения, применение или способ по п. 5, отличающиеся тем, что сухость во рту (ксеростомия) является результатом синдрома Шегрена, лучевой терапии или ксерогенных препаратов.

8. Соединение для применения, применение или способ по п. 5, отличающиеся тем, что кишечная гипермобильность связана с желудочной диспепсией, гастропарезом, хроническим запором или синдромом раздраженного кишечника.

9. Соединение для применения, применение или способ по п. 5, отличающиеся тем, что глазное заболевание представляет собой заболевание сухого глаза.

10. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-9, где:

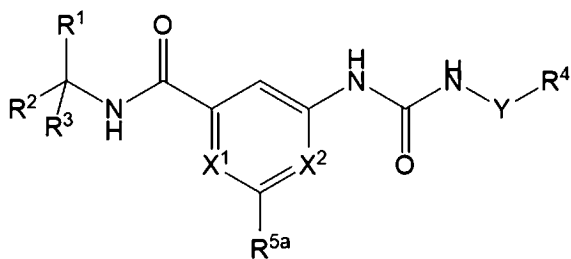
в соединении общей формулы (I) Z представляет собой -C(O)-, и R^{5b} представляет собой H, например так, что данное соединение представляет собой соединение формулы (Iz):



(Iz)

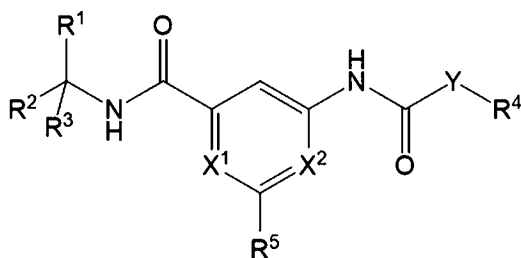
где R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, X¹, X² и Y являются такими, как определено в п. 1; или

в соединении общей формулы (I) Z представляет собой -C(O)NH-, и R^{5b} представляет собой H, например так, что данное соединение представляет собой соединение формулы (Iy):



(Iy)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , X^1 , X^2 и Y являются такими, как определено в п. 1; или соединение общей формулы (I) представляет собой соединение общей формулы (Ix), включающее все таутомерные формы, все энантиомеры и изотопные варианты и их соли и сольваты:



(Ix)

где:

R^1 представляет собой H, CN или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)R^{12}$ и $N(R^{13})C(O)R^{12}$;

где каждый R^{12} и R^{13} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, $O(C_{1-6}$ алкила), $C(O)O-(C_{1-6}$ алкила) и $N(H)C(O)O-(C_{1-6}$ алкила); или

R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием 3-10-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, необязательно замещенной одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^9 , $N(R^9)_2$, $C(O)OR^9$, $C(O)N(R^9)_2$, $C(O)R^9$ и $N(R^9)C(O)R^9$; или

R^1 , R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием мостиковой 5-10 членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, необязательно замещенной одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^9 , $N(R^9)_2$, $C(O)OR^9$, $C(O)N(R^9)_2$, $C(O)R^9$, $N(R^9)C(O)R^9$;

каждый R^9 независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила;

каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой N или CR^8 ;

R^8 представляет собой H, галоген, OH, CN или NH_2 ;

Y представляет собой связь или C_{1-6} алкилен;

R^4 представляет собой 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил или 5-10-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любое из которых необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из:

галогена, CN, нитро;

OR^6 , SR^6 , NR^6R^7 , $C(O)R^6$ $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)(R^7)$, $N(R^7)C(O)R^6$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, нитро, OR^6 , SR^6 , NR^6R^7 , $C(O)R^6$ $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)(R^7)$ и $N(R^7)C(O)R^6$; и

когда R^4 не имеет полностью ароматический характер, представляет собой оксо;

где R^6 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-7 членный карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; или

R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или более дополнительных гетероатомов и, необязательно, замещенное одним или более оксозаместителями; и

R^5 представляет собой H, C_{1-4} алкил или галоген.

11. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-10, отличающиеся тем, что в соединении общей формулы (I) R^1 представляет собой H, CN, $C(O)OR^{12}$ или метил, этил или этинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из фтора, OR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)R^{12}$ и $N(R^{13})C(O)R^{12}$;

где каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой такой, как определено в п. 1.

12. Соединение для применения, применение или способ по п. 11, отличающиеся тем, что в соединении общей формулы (I) R^1 представляет собой H, CN, этинил или метил, любой из которых не замещен или замещен OH.

13. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-12, отличающиеся тем, что в соединении общей формулы (I):

R^2 представляет собой метил или этил; и

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из гидроксила, метокси, этокси, $-C(O)O-(C_{1-4}$ алкила) и $-N(H)C(O)O-(C_{1-4}$ алкил); или

R^2 представляет собой H, метил или этил.

14. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-13, отличающиеся тем, что в соединении общей формулы (I):

R^3 представляет собой C_{1-10} алкил или C_{2-3} алкинил, любой из которых не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из фтора, R^{14} OR^{14} , OR^{15} , $C(O)OR^{15}$, $N(R^{16})S(O)_2R^{15}$ и $N(R^{16})C(O)OR^{15}$; где

R^{14} выбирают из фенила, пиридила и 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R^{15} выбирают из H или C_{1-4} алкила; и

R^{16} представляет собой H; или

R^3 представляет собой 3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, которая не замещена или замещена, как определено в п. 1; или

R^3 представляет собой фенил или пиридил, как незамещенный, так и замещенный одним или более заместителями, выбранными из OR^{17} и $N(R^{17})_2$, где каждый R^{17} представляет собой H или метил.

15. Соединение для применения, применение или способ по п. 14, отличающиеся тем, что в соединении общей формулы (I):

R^1 представляет собой метил или CN и R^2 и R^3 оба представляют собой метил; или

R^2 и R^3 объединяются с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, и R^1 представляет собой H, метил, метил, замещенный OH, CN, этинил или $C(O)OR^{12}$, где R^{12} является таким, как определено в п. 1.

16. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-15, отличающиеся тем, что в соединении общей формулы (I):

X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CR^8 , где R^8 является таким, как определено в п. 1; или

оба X^1 и X^2 представляют собой CR^8 , где каждый R^8 независимо представляет собой такой, как определено в п. 1.

17. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-16, отличающиеся тем, что в соединении общей формулы (I) Y представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ или $-CH_2CH_2CH_2-$.

18. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-17, отличающиеся тем, что в соединении общей формулы (I) R^{5a} и R^{5b} оба представляют собой H.

19. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-18, отличающиеся тем, что в соединении общей формулы (I):

R^4 представляет собой 6-11-членную арильную группу, выбранную из фенила, нафтила, инданила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила и бензоциклогептанила, любая из которых необязательно замещена, как определено в п. 1; или

R^4 представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридила, хинолинила, хиноксалинила, индазолила, индолила, бензоксазолила, дигидробензофуридила, фурила и тиенила, любой из которых необязательно замещен, как определено в п. 1;

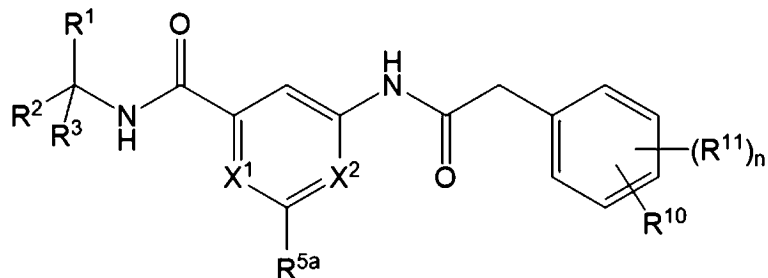
R^4 представляет собой карбоциклическую группу, выбранную из циклогексила и адамантила, любая из которых необязательно замещена, как определено в п. 1; или

R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, как определено в п. 1; или

R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, выбранный из пиридила, пирролила, тиенила, фурила, бензоксазолила, имидазолила, индолила или индазолила,

любой из которых необязательно замещен, как определено в п. 1.

20. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-19, отличающиеся тем, что в соединении общей формулы (I) Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, R^4 представляет собой фенил, и соединение представляет собой соединение общей формулы (Ia):



(Ia)

где

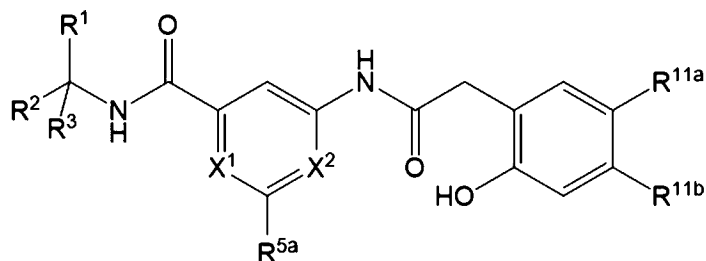
R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , X^1 и X^2 являются такими, как определено в п. 1;

R^{10} представляет собой H, OH, галоген, C_{1-6} алкил, $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$ алкил);

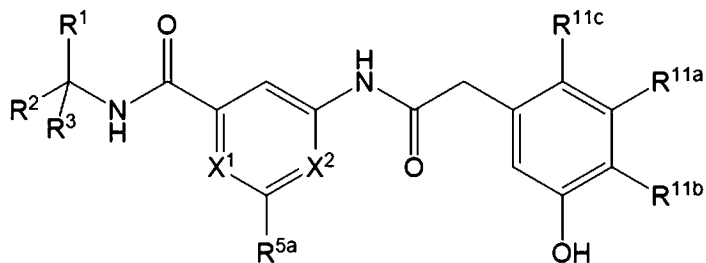
каждый R^{11} независимо представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$ алкил) или $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ алкил); и

n равно 1 или 2.

21. Соединение для применения, применение или способ по п. 20, отличающиеся тем, что соединение общей формулы (I) представляет собой соединение общей формулы (Ib) или (Ic):



(Ib)



(Ic)

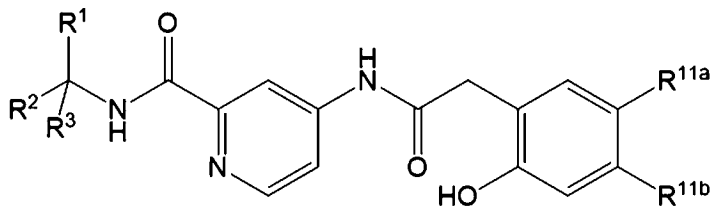
где

R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , X^1 и X^2 являются такими, как определено в п. 1;

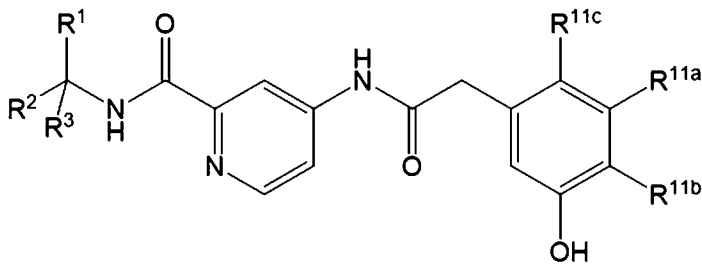
R^{11a} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил);

R^{11b} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{11c} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил; или соединение общей формулы (I) представляет собой соединение общей формулы (Id) или (Ie):



(Id)



(Ie)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^{11a} , R^{11b} и R^{11c} являются такими, как определено выше для соединений общих формул (Ib) и (Ic).

22. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-9, отличающиеся тем, что соединение общей формулы (I) выбирают из:

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1);

N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 1.1);

N-(1-Адамантил)-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 1.2);

N-(1-Адамантил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-метокси-1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.4);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)бензамид (Соединение 1.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.7);

трет-Бутил-N-[3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метил-бутил]карбамат (Соединение 1.8);

3-[[2-(2-Гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-метокси-1,1-диметилэтил)бензамид (Соединение 1.9);

- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 1.10);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.1);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(3-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.2);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.3);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2,6-дигидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.4);
- N-трет-Бутил-3-[3-(2-гидроксифенил)пропанамидо]бензамид (Соединение 2.5);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.6);
- N-трет-Бутил-3-[2-(2-гидроксифенил)пропанамидо]бензамид (Соединение 2.7);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-3-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.8);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.9);
- 3-[[2-(5-Бром-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилбензамид (Соединение 2.10);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.11);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.12);
- N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.13);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.14);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-фтор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.15);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дигидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.16);
- N-трет-Бутил-3-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.17);
- Метил-3-[2-[3-(трет-бутилкарбамоил)анилино]-2-оксо-этил]-4-гидроксибензоат (Соединение 2.18);
- N-трет-Бутил-3-[[2-[2-гидрокси-4-(трифтор метил)фенил]ацетил]амино]бензамид (Соединение 2.19);

- N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3);
- N-(1,1-Диметилпропил)-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.1a);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.2a);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.3a);
- 4-[[2-(4-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.4a);
- 4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.5a);
- 4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.6a);
- N-трет-бутил-4-[2-(2,5-дибром-3-фтор-6-гидроксифенил)ацетамидо]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.7a);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.5b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.6b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.7b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.8b);
- N-трет-Бутил-4-[(6-гидроксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.9b);
- N-трет-Бутил-4-[(7-гидроксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.10b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2,5-дибром-3-хлор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.11b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.12b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фтор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.13b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.14b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.15b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.16b);

- N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.17b);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(3-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(1H-индазол-3-ил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.1);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.2);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.3);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.4);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.5);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-фенилацетил)амино]бензамид (Соединение 4.6);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-фтор-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.7);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.8);
- N-трет-Бутил-3-[[2-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамид (Соединение 4.9);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-тиенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5);
- 4-[[2-(2-Адамантил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.1);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.2);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.3);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фурил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.4);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.5);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(1H-индол-3-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.6);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(о-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.7);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(3,4-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.8);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.9);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.10);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(п-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение

5.11);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.12);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.13);

N-трет-Бутил-4-[[2-(m-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5.14);

4-[[2-(1,3-Бензоксазол-6-ил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.15);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.16);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.17);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.18);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,5-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.19);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.20);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлор-4-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 5.21);

N-трет-Бутил-4-(индан-1-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5.22);

N-трет-Бутил-4-[(2-хиноксалин-6-илацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.23);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-нафтил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5.24);

N-трет-Бутил-4-(2,3-дигидробензофуран-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 5.25);

N-трет-Бутил-4-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-
карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.26);

N-трет-Бутил-4-(тетралин-1-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5.27);

N-трет-Бутил-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение
5.29);

N-трет-бутил-4-[[1-(3-хлорфенил)циклопропанкарбонил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 5.31);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 5.32);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[(2-изохроман-1-илацетил)амино]пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 5.33);

4-[[2-(4,4-Дифторциклогексил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.34);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.35);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.36);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.37);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.38);

4-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 5.39);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 6);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2,2-тетраметилпропил)бензамид (Соединение 7);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбутил)бензамид (Соединение 7.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.2);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилбензамид (Соединение 7.3);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илбензамид (Соединение 7.4);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2-триметилпропил)бензамид (Соединение 7.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2-триметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-изопропилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.7);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)бензамид (Соединение 7.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.9);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)бензамид (Соединение 7.10);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.11);

4-[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1s,4s)-4-

гидроксициклогексил]пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 7.12);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-втор-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.13);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.14);

N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.15);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.16);

трет-Бутил-3-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (Соединение 8);

трет-Бутил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (Соединение 8.1);

трет-Бутил-4-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (Соединение 8.2);

трет-Бутил-(1r,5s,6s)-6-{4-[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]пиридин-2-амидо}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (Соединение 8.3);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-фторбензамид (Соединение 9);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-метил-бензамид (Соединение 9.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 9.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 10);

N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-гидрокси-бензамид (Соединение 11);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 12);

Метил-3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксоэтил]-4-гидроксибензоат (Соединение 13);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-гидрокси-бензамид (Соединение 14);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 15);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-метоксибензамид (Соединение 16);

N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-фторбензамид (Соединение 17);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фторбензамид
(Соединение 18);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидрокси-2-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 19);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 20);

N-трет-Бутил-4-[(1R) или (1S)-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 21a);

N-трет-Бутил-4-[(1R) или (1S)-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 21b);

N-трет-Бутил-4-[(2-фенилацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22);

4-(3,3-Диметилбутаноиламино)-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 22.1);

4-[(2-Циклопентилацетил)амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 22.2);

4-[[2-(3-Хлор-4-пиридил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 22.3);

4-[[2-(4-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 23);

4-[[2-(3-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 23.1);

4-[[2-(2-Хлор-5-фторфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 23.2);

N-трет-Бутил-4-(индан-2-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение
23.3);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-
карбоксамид (Соединение 23.4);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(дифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 23.5);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,4-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 23.6);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,5-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 23.7);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,3-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 23.8);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-
карбоксамид (Соединение 23.9);

N-(1-Цианоциклобутил)-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид
(Соединение 23.11);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

(Соединение 23.12);

4-[[2-(2-Бромфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид

(Соединение 23.13);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-цианофенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид

(Соединение 23.14);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.15);

N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 23.16);

4-[[2-(2-Хлор-5-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 24);

N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 25);

-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 25.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-фенил-фенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 26);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(пирролидин-1-илметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27);

N-трет-Бутил-4-[[2-[4-[(трет-бутиламин)метил]-5-хлор-2-гидроксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(морфолинометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-гидроксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 27.3);

N-трет-бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фтор-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 28);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-3-фтор-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 28.1);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.1);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.2);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циклопропил-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.3);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 30.3а);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-

2-карбоксамид (Соединение 30.4);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-3-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-

2-карбоксамид (Соединение 30.5);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 30.6);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 30.7);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 30.8);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-

2-карбоксамид (Соединение 30.9);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2-фтор-1,1-диметилэтил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 30.10);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-этинилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 30.11);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопентил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 30.12);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2,2-дифтор-1,1-диметилэтил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 30.13);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-

ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-этинилциклопентил)пиридин-

2-карбоксамид (Соединение 31.2);

4-[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклогексил]

пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2S)-2-

гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид

или

4-[[2-(5-Хлор-2-

гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 31.3а);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-этинилтетрагидропиран-4-

ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 31.4);

N-[(6-Амино-2-пиридил)метил]-4-[[2-(5-хлор-2-

гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32);

12-[[4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-

карбонил]амино]додекановая кислота (Соединение 32.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-пиридилметил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 32.2);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-пиридилметил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 32.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-пиридилметил)пиридин-2-

карбоксамид (Соединение 32.4);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2-гидроксифенил)метил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметил-2-морфолиноэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.7);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3,3-дифтор-4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 32.9);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 33);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 34);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3R)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3S)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35a);

-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3R)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3S)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35b);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиридин-2-карбоксамид в виде смеси стереоизомеров 6:4 (Соединение 35.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,2r)-2-(гидроксиметил)циклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.2);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,3r)-3-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.4);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-гидроксициклогексил)пиридин-2-карбоксамид в виде смеси стереоизомеров (Соединение 35.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-феноксипропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.7);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.8);

- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-метил-1-(2-пиридил)этил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.9);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-фенилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.10);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.11);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(5-метокси-2-пиридил)метил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.12);
- Этил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метилбутаноат (Соединение 35.13);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.14);
- N-Бензил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.15);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-фенилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.16);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.17);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.18);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.19);
- 3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)бензамид (Соединение 35.20);
- N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 35.21);
- N-Циклогексил-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 35.22);
- 3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензамид (Соединение 35.23);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-этинилциклогексил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.24);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.25);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.26);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-метокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.27);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1-гидроксициклобутил)метил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.28);

- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 36);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1,2-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 37);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопентил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 38);
- N-(4-трет-Бутилциклогексил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 39);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 40);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-5-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 40.1);
- N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 41);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(2-гидроксиэтил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 42);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1,1-диметил-3-(2,2,2-трифторэтиламин)пропил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 43);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 44);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(2,2-диметилпропаноиламин)-1,1-диметилпропил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 45);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46а);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46б);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 47);
- Метил-2-[4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-ил]ацетат (Соединение 47.1);
- Метил-4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-карбоксилат (Соединение 47.2);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианооксетан-3-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 47.3);
- 4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 48);

N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 48.1);

N-[3-(трет-Бутиламин)-1,1-диметил-3-оксопропил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 49);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(метансульфонамидо)-1,1-диметилпропил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 50);

N-(3-Ацетамидо-1,1-диметилпропил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 51);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(гидроксиметил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 53);

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 54);

N-трет-Бутил-5-хлор-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 55);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 56);

N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и Пример 57b: N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 57a);

N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и Пример 57b: N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 57b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-циклопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 58);

4-[[2-(3-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 59);

N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 60);

N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 60.1);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 60.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидрокси-3-изопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 61);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-3-(1-метоксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 62);

4-[[2-(6-Хинолил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 63);

4-(Бензилкарбамоиламин)-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 64);

N-трет-Бутил-4-(циклогексилметилкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид

(Соединение 64.1);

N-трет-Бутил-4-(2-фенилэтилкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.2);

N-трет-Бутил-4-[[1R)-1-фенилэтил]карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.3);

N-трет-Бутил-4-[[1S)-1-фенилэтил]карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.4);

N-трет-Бутил-4-[(2-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.5);

N-трет-бутил-4-(1H-индол-3-илкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.6);

N-трет-Бутил-4-[(3-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.7);

N-трет-бутил-4-[(4-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64.8);

N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65);

N-трет-Бутил-4-[(2-метоксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.1);

N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.2);

N-трет-Бутил-4-[(3-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.3);

N-трет-Бутил-4-[(4-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.4);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 66);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-[1-(2,2,2-трифторэтиламин)этил]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 67);

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(цианометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 68);

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(метоксиметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 69);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(морфолинометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 70);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)бензамид (Соединение 71);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)бензамид (Соединение 71.1);

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-

- (гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 72);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)-2-метокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 73);
 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбут-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 73.1);
 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)бензамид (Соединение 74);
 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензамид (Соединение 74.1);
 N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(3-гидроксипропил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 75);
 4-[[2-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 76);
 4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 77);
 4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 77.1);
 4-[[2-(4-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 78);
 N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 78.1);
 N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 78.2);
 4-[(2-Хроман-4-илацетил)амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 79);
 N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1-изопропил-3,5-диметилпиразол-4-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 79.1);
 N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1H-индазол-4-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 79.2);
 N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1H-индол-7-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 79.3);
 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)бензамид (Соединение 80);
 N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81);
 N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.1);
 4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-изопропил-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.2);
 N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(5-фтор-2-

гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.3);

N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.4);

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 81.5);

N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамид (Соединение 82);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(тиофен-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-циклогексилацетил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.1);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(циклогексанкарбониламино)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.2);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(3,3-дифторциклопентанкарбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.3);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(1-метилциклопентанкарбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.4);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(3-циклогексилпропаноиламин)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.5);

4-(2-{Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}ацетамидо)-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.6);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(1-метилциклогексил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.7);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-5-карбоксамид (Соединение 83.8);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-изобутилизоксазол-5-карбоксамид (Соединение 83.9);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(4,4-дифторциклогексил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.10);

4-[(1-Бензилциклопропанкарбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.11);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[3-(2-метокси-4-пиридил)пропаноиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.13);

4-[(5-трет-Бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.14);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-пиразол-1-илбензоил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.15);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.16);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-7-

карбоксамид (Соединение 83.17);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1-этилиндол-2-карбоксамид (Соединение 83.18);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.19);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-фенилизоксазол-4-карбоксамид (Соединение 83.20);

4-[(1-Бензилпиразол-4-карбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.21);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(метил-5-фенилпиразол-3-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.22);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.23);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[3-(метил-1-фенилпиразол-4-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.24);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-2-феноксипиридин-3-карбоксамид (Соединение 83.25);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2,5-диметил-1-(2-тиенилметил)пиррол-3-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.26);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-5-(2-метоксифенил)изоксазол-3-карбоксамид (Соединение 83.27);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамид (Соединение 83.28);

4-[(4-Ацетамидобензоил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.29);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1,3-бензотиазол-7-карбоксамид (Соединение 83.30);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[3-(4-фторфенил)бутаноиламино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.31);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамид (Соединение 83.32);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидроксициклогексил)ацетил]амино]бензамид (Соединение 84);

N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамид (Соединение 85);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-циано-2-метокси-1-(метоксиметил)этил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 86);

4-[[2-(3-Амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 87);

4-[[2-(2-Амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-

карбоксамид (Соединение 88);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 89);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 90);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-фтор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 91);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92,1);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92,2);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 92.3);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2S)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.1);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.2);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.3);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.4);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 93.5); и

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-1-фенилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 94);

и солей и сольватов любого из вышеперечисленного.

23. Соединение для применения, применение или способ по любому одному из пп. 1-22, отличающиеся тем, что соединение общей формулы (I) (Iz), (Iy), (Ix), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) используют в комбинации с дополнительным активным веществом, подходящим для лечения или профилактики респираторных заболеваний.

24. Соединение общей формулы (I), (Iz), (Iy), (Ix), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) , как указано в любом из пп. 1 или 10-22, при условии, что:

когда X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CH, Z представляет собой -C(O)- и Y представляет собой связь, R^4 не представляет собой 5-10-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, связанное с Y через атом азота; а также

когда X^1 и X^2 оба представляют собой CH, R^4 представляет собой фенил, имеющий

ОН во 2-м или 3-положении и необязательно один или более дополнительных заместителей, как определено в п. 1; а также

когда X^1 представляет собой СН и X^2 представляет собой N:

когда Z представляет собой -C(O)-, Y не представляет собой связь; и

когда Z представляет собой -C(O)NH- и Y представляет собой связь, R^4 не представляет собой 12-членную гетероарильную кольцевую систему; а также

когда X^1 и X^2 оба представляют собой N и когда один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H или метил, R^3 не представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

25. Соединение по п. 24, выбранное из:

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида
(Соединение 1);

N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида
(Соединение 1.1);

N-(1-Адамантил)-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида
(Соединение 1.2);

N-(1-Адамантил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 1.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-метокси-1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 1.4);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)бензамида
(Соединение 1.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 1.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 1.7);

трет-Бутил-N-[3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метил-бутил]карбамата (Соединение 1.8);

3-[[2-(2-Гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-метокси-1,1-диметилэтил)бензамида
(Соединение 1.9);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 1.10);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида
(Соединение 2);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида
(Соединение 2.1);

N-трет-Бутил-3-[[2-(3-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида
(Соединение 2.2);

N-трет-Бутил-3-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида
(Соединение 2.3);

- N-трет-Бутил-3-[[2-(2,6-дигидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.4);
- N-трет-Бутил-3-[3-(2-гидроксифенил)пропанамидо]бензамида (Соединение 2.5);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-6-метоксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.6);
- N-трет-Бутил-3-[2-(2-гидроксифенил)пропанамидо]бензамида (Соединение 2.7);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-3-метоксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.8);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.9);
- 3-[[2-(5-Бром-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилбензамида (Соединение 2.10);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.11);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.12);
- N-(1,1-Диметилпропил)-3-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.13);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.14);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-фтор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.15);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2,3-дигидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.16);
- N-трет-Бутил-3-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.17);
- Метил-3-[2-[3-(трет-бутилкарбамоил)анилино]-2-оксо-этил]-4-гидроксибензоата (Соединение 2.18);
- N-трет-Бутил-3-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]бензамида (Соединение 2.19);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3);
- N-(1,1-Диметилпропил)-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.1а);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.2а);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.3а);
- 4-[[2-(4-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.4а);

- 4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.5a);
- 4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.6a);
- N-трет-бутил-4-[2-(2,5-дибром-3-фтор-6-гидроксифенил)ацетамидо]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.7a);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.5b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.6b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.7b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.8b);
- N-трет-Бутил-4-[(6-гидроксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.9b);
- N-трет-Бутил-4-[(7-гидроксииндан-1-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.10b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2,5-дибром-3-хлор-6-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.11b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.12b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фтор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.13b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.14b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.15b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.16b);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.17b);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(3-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 4);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(1H-индазол-3-ил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 4.1);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 4.2);
- N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 4.3);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(2-тиенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5);
- 4-[[2-(2-Адамантил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида

(Соединение 5.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.3);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фурил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.4);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.5);

N-трет-Бутил-4-[[2-(1H-индол-3-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.6);

N-трет-Бутил-4-[[2-(о-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.7);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,4-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.8);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.9);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.10);

N-трет-Бутил-4-[[2-(п-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.11);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.12);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.13);

N-трет-Бутил-4-[[2-(м-толил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.14);

4-[[2-(1,3-Бензоксазол-6-ил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.15);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.16);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.17);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-хлор-3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.18);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,5-дихлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.19);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлорфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.20);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-хлор-4-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-

карбоксамида (Соединение 5.21);

N-трет-Бутил-4-(индан-1-карбониламино)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.22);

N-трет-Бутил-4-[(2-хиноксалин-6-илацетил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.23);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-нафтил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.24);

N-трет-Бутил-4-(2,3-дигидробензофуран-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.25);

N-трет-Бутил-4-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-карбониламино)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.26);

N-трет-Бутил-4-(тетралин-1-карбониламино)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.27);

N-трет-Бутил-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.29);

N-трет-бутил-4-[[1-(3-хлорфенил)циклопропанкарбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.31);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.32);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[(2-изохроман-1-илацетил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.33);

4-[[2-(4,4-Дифторциклогексил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.34);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.35);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.36);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[3-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.37);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.38);

4-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.39);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 6);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2,2-тетраметилпропил)бензамида (Соединение 7);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбутил)бензамида (Соединение 7.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбутил)пиридин-2-

карбоксамида (Соединение 7.2);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-циклогексилбензамида
(Соединение 7.3);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илбензамида
(Соединение 7.4);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2-триметилпропил)бензамида
(Соединение 7.5);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1,2-триметилпропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-изопропилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.7);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)бензамида (Соединение 7.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.9);

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)бензамида
(Соединение 7.10);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.11);

4-[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1s,4s)-4-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.12);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-втор-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.13);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.14);

N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.15);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.16);

трет-Бутил-3-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (Соединение 8);

трет-Бутил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (Соединение 8.1);

трет-Бутил-4-[[3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензоил]амино]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (Соединение 8.2);

трет-Бутил-(1r,5s,6s)-6-{4-[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]пиридин-2-амидо}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (Соединение 8.3);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-фторбензамида
(Соединение 9);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-метил-бензамида

(Соединение 9.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 9.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 10);

N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-гидрокси-бензамида (Соединение 11);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-циано-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 12);

Метил-3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-2-оксоэтил]-4-гидроксибензоата (Соединение 13);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-гидрокси-бензамида (Соединение 14);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 15);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-4-метоксибензамида (Соединение 16);

N-трет-Бутил-5-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-фторбензамида (Соединение 17);

N-трет-Бутил-3-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фторбензамида (Соединение 18);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3-гидрокси-2-пиридил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 19);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 20);

N-трет-Бутил-4-[[2-(1R) или (1S)-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 21a);

N-трет-Бутил-4-[[2-(1R) или (1S)-индан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 21b);

N-трет-Бутил-4-[(2-фенилацетил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 22);

4-(3,3-Диметилбутаноиламино)-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 22.1);

4-[(2-Циклопентилацетил)амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 22.2);

4-[[2-(3-Хлор-4-пиридил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 22.3);

4-[[2-(4-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23);

4-[[2-(3-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.1);

4-[[2-(2-Хлор-5-фторфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.2);

N-трет-Бутил-4-(индан-2-карбониламино)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.3);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.4);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(дифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.5);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,4-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.6);

N-трет-Бутил-4-[[2-(3,5-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.7);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2,3-дифторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.8);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.9);

N-(1-Цианоциклобутил)-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.11);

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.12);

4-[[2-(2-Бромфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.13);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-цианофенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.14);

4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.15);

N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-4-[[2-(6-хинолил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.16);

4-[[2-(2-Хлор-5-метоксифенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 24);

N-(3-Бицикло[1.1.1]пентанил)-4-[[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 25);

-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 25.1);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидрокси-5-фенил-фенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 26);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(пирролидин-1-илметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 27);

N-трет-Бутил-4-[[2-[4-[(трет-бутиламин)метил]-5-хлор-2-гидроксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 27.1);

- N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-4-(морфолинометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 27.2);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-гидроксифенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 27.3);
- N-трет-бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-5-фтор-пиридин-2-карбоксамида (Соединение 28);
- N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-3-фтор-пиридин-2-карбоксамида (Соединение 28.1);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклобутил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.1);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.2);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циклопропил-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.3);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.3а);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.4);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-3-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.5);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.6);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.7);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.8);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.9);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2-фтор-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.10);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(4-этинилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.11);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(1-цианоциклопентил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.12);
- 4-[[2-(2-Хлорфенил)ацетил]амино]-N-(2,2-дифтор-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.13);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 31);

- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-этинилциклопентил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 31.2);
- 4-[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетамидо]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 31.3);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамида или 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 31.3а);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-этинилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 31.4);
- N-[(6-Амино-2-пиридил)метил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32);
- 12-[[4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]додекановой кислоты (Соединение 32.1);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.2);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.3);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-пиридилметил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.4);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2-гидроксифенил)метил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.5);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметил-2-морфолиноэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.6);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.7);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3,3-дифтор-4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.8);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.9);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 33);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 34);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3R)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамида или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3S)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35а);

-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3R)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамида или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(3S)-3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35b);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиридин-2-карбоксамида в виде смеси стереоизомеров 6:4 (Соединение 35.1);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,2r)-2-(гидроксиметил)циклогексил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.2);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,3r)-3-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.4);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-гидроксициклогексил)пиридин-2-карбоксамида в виде смеси стереоизомеров (Соединение 35.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-феноксипропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.7);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-метил-1-(2-пиридил)этил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.9);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-фенилпропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.10);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.11);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(5-метокси-2-пиридил)метил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.12);

Этил-3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]-3-метилбутаноата (Соединение 35.13);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.14);

N-Бензил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.15);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-фенилпиридин-2-карбоксамид (Соединение 35.16);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.17);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.18);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S,2R)-2-

гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.19);

3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)бензамида (Соединение 35.20);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 35.21);

N-Циклогексил-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 35.22);

3-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензамида (Соединение 35.23);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-этинилциклогексил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.24);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.25);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.26);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-метокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.27);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1-гидроксициклобутил)метил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.28);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 36);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1,2-диметилпропил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 37);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклопентил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 38);

N-(4-трет-Бутилциклогексил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 39);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-3-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 40);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-5-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 40.1);

N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-3-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 41);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(2-гидроксиэтил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 42);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1,1-диметил-3-(2,2,2-трифторэтиламин)пропил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 43);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 44);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(2,2-диметилпропаноиламин)-

1,1-диметилпропил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 45);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 46);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамида или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 46а);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1S)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамида или 4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1R)-1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 46б);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 47);

Метил-2-[4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-ил]ацетата (Соединение 47.1);

Метил-4-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбонил]амино]тетрагидропиран-4-карбоксилата (Соединение 47.2);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианооксетан-3-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 47.3);

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 48);

N-(4-Цианотетрагидропиран-4-ил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 48.1);

N-[3-(трет-Бутиламин)-1,1-диметил-3-оксопропил]-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 49);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(метансульфонамидо)-1,1-диметилпропил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 50);

N-(3-Ацетамидо-1,1-диметилпропил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 51);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[4-(гидроксиметил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 53);

N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 54);

N-трет-Бутил-5-хлор-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 55);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-(4-метоксифенил)метокси]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 56);

N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и Пример 57b: N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 57а);

N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид и Пример 57b: N-трет-бутил-4-[[[(1S) или (1R)-4-

хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 57b);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-циклопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 58);

4-[[2-(3-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 59);

N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 60);

N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 60.1);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(2-фторфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 60.2);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидрокси-3-изопропилфенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 61);

N-трет-Бутил-4-[[2-[5-хлор-2-гидрокси-3-(1-метоксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 62);

4-[[2-(6-Хинолил)ацетил]амино]-N-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-2-карбоксамида (Соединение 63);

4-(Бензилкарбамоиламин)-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 64);

N-трет-Бутил-4-(циклогексилметилкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.1);

N-трет-Бутил-4-(2-фенилэтилкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.2);

N-трет-Бутил-4-[[1R)-1-фенилэтил]карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.3);

N-трет-Бутил-4-[[1S)-1-фенилэтил]карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.4);

N-трет-Бутил-4-[(2-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.5);

N-трет-бутил-4-(1H-индол-3-илкарбамоиламин)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.6);

N-трет-Бутил-4-[(3-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.7);

N-трет-бутил-4-[(4-хлорфенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.8);

N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)карбамоиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 65);

N-трет-Бутил-4-[(2-метоксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 65.1);

N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 65.2);

- N-трет-Бутил-4-[(3-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 65.3);
- N-трет-Бутил-4-[(4-гидроксифенил)метилкарбамоиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 65.4);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(1-гидроксиэтил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 66);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-[1-(2,2,2-трифторэтиламин)этил]фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 67);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(цианометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 68);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[3-(метоксиметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 69);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(морфолинометил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 70);
- 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)бензамида (Соединение 71);
- 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклогексил)бензамида (Соединение 71.1);
- 4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 72);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)-2-метокси-1-метилэтил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 73);
- 4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилбут-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 73.1);
- 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)бензамида (Соединение 74);
- 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензамида (Соединение 74.1);
- N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(3-гидроксипропил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 75);
- 4-[[2-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 76);
- 4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 77);
- 4-[[2-(2,5-Дифторфенил)ацетил]амино]-N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 77.1);
- 4-[[2-(4-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 78);
- N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 78.1);

- N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 78.2);
- 4-[(2-Хроман-4-илацетил)амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 79);
- N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1-изопропил-3,5-диметилпиразол-4-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 79.1);
- N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1H-индазол-4-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 79.2);
- N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(1H-индол-7-ил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 79.3);
- 3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)бензамида (Соединение 80);
- N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81);
- N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81.1);
- 4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-изопропил-пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81.2);
- N-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81.3);
- N-(4-Фтор-1-бицикло[2.1.1]гексанил)-4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81.4);
- 4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81.5);
- N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-метоксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамида (Соединение 82);
- N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(тиофен-3-карбониламино)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83);
- N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-циклогексилацетил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.1);
- N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(циклогексанкарбониламино)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.2);
- N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(3,3-дифторциклопентанкарбонил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.3);
- N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(1-метилциклопентанкарбонил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.4);
- N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-(3-циклогексилпропаноиламин)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.5);
- 4-(2-{Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}ацетамидо)-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.6);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(1-метилциклогексил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.7);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-5-карбоксамида (Соединение 83.8);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-изобутилизоксазол-5-карбоксамида (Соединение 83.9);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(4,4-дифторциклогексил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.10);

4-[(1-Бензилциклопропанкарбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.11);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[3-(2-метокси-4-пиридил)пропаноиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.13);

4-[(5-трет-Бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.14);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-пиразол-1-илбензоил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.15);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.16);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-7-карбоксамида (Соединение 83.17);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1-этилиндол-2-карбоксамида (Соединение 83.18);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.19);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-3-фенилизоксазол-4-карбоксамида (Соединение 83.20);

4-[(1-Бензилпиразол-4-карбонил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.21);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(2-метил-5-фенилпиразол-3-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.22);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.23);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[(3-метил-1-фенилпиразол-4-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.24);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-2-феноксипиридин-3-карбоксамида (Соединение 83.25);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[[2,5-диметил-1-(2-тиенилметил)пиррол-3-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.26);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-5-(2-метоксифенил)изоксазол-3-карбоксамида (Соединение 83.27);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамида (Соединение 83.28);

4-[(4-Ацетамидобензоил)амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.29);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1,3-бензотиазол-7-карбоксамида (Соединение 83.30);

N-(1-Циано-1-метилэтил)-4-[3-(4-фторфенил)бутаноиламино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.31);

N-[2-[(1-Циано-1-метилэтил)карбамоил]-4-пиридил]-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамида (Соединение 83.32);

N-трет-Бутил-3-[[2-(2-гидроксициклогексил)ацетил]амино]бензамида (Соединение 84);

N-трет-Бутил-6-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиримидин-4-карбоксамида (Соединение 85);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[1-циано-2-метокси-1-(метоксиметил)этил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 86);

4-[[2-(3-Амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 87);

4-[[2-(2-Амино-4-трет-бутилфенил)ацетил]амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 88);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 89);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 90);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-трет-бутил-2-фтор-5-гидроксифенил)ацетил]амино]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 91);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 92);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 92.1);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 92.2);

4-[[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(1s,2s)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 92.3);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2S)-2-гидроксициклогексил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93.1);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-[(2S)-2-гидроксициклопентил]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93.2);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93.3);

4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93.4);

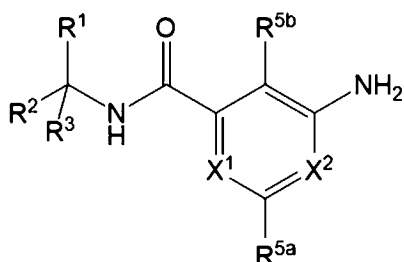
4-[[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93.5); и

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил)ацетил]амино]-N-(1-метил-1-фенилэтил)пиридин-2-карбоксамида (Соединение 94); и

солей и сольватов любого из вышеперечисленного.

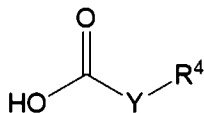
26. Способ получения соединения по п. 24, включающий:

А. для соединения общей формулы (I), в котором Z представляет собой -C(O)-: введение в реакцию соединения общей формулы (II):



(II)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , X^1 и X^2 являются такими, как определено в п. 24; с соединением общей формулы (III):

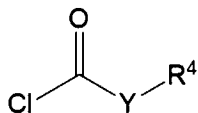


(III)

где R^4 и Y являются такими, как определено в п. 24;

в присутствии конденсирующего агента; или

введение в реакцию соединения общей формулы (II) с хлорангидридом кислоты общей формулы (IV):

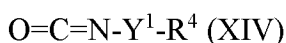


(IV)

где R^4 и Y являются такими, как определено в п. 24; или

В. для соединений общей формулы (I), в которых Z представляет собой C(O)NH и Y представляет собой -C₁₋₂ алкилен-:

введение в реакцию соединения общей формулы (II) с соединением общей формулы (XIV):

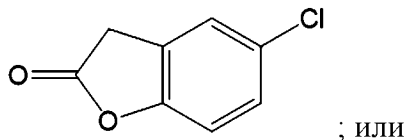


где R^4 является таким, как определено в п. 24 и Y^1 представляет собой -CH₂- или -

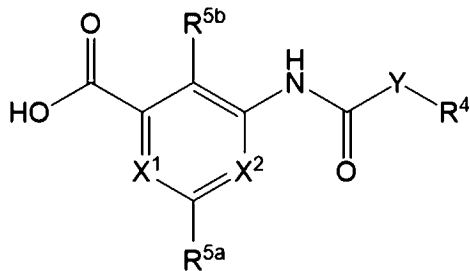
CH₂CH₂-.

С. для соединений общей формулы (Ib), как определено в п. 21, в котором R^{11a} представляет собой Cl и R^{11b} представляет собой H:

введение в реакцию соединения общей формулы (II) с 5-хлор-2(3H)-бензофураноном, который имеет структуру:

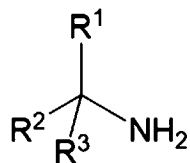


D. введение в реакцию соединения общей формулы (X):



(X)

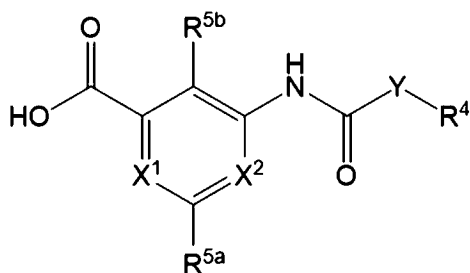
где X¹, X², Y, R⁴, R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в п. 24; с соединением общей формулы (VII):



(VII)

где R¹, R² и R³ являются такими, как определено в п. 24; или

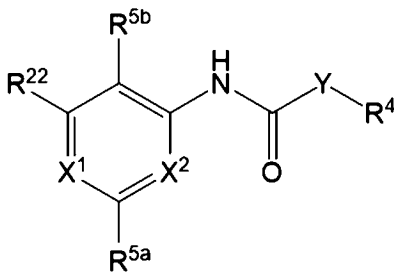
E. введение в реакцию соединения общей формулы (X):



(X)

где X¹, X², Y, R⁴, R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в п. 24 с соединением общей формулы (VII), как определено выше; или

F. введение в реакцию соединения общей формулы (XV):



(XV)

где X^1 , X^2 , Y , R^4 , R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в п. 24 и R^{22} представляет собой галоген;

с амином общей формулы (VII), как определено выше, и оксидом углерода в присутствии фосфорного лиганда и палладиевого катализатора; или

G. превращение соединения общей формулы (I) в другое соединение общей формулы (I).

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 24 или 25 вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

28. Фармацевтическая композиция по п. 27, составленная для перорального, ректального, назального, бронхиального (вдыхаемого), местного (включая дермальное, трансдермальное, глазные капли, буккальное и подъязычное), вагинального или парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного, внутривенного и внутрикожного) введения.

29. Фармацевтическая композиция по п. 27 или 28, дополнительно содержащая дополнительный активный агент, подходящий для лечения или профилактики респираторных заболеваний.

30. Продукт, содержащий соединение общей формулы (I) и дополнительный агент, подходящий для лечения или профилактики респираторных заболеваний, в качестве комбинированного препарата для одновременного, последовательного или отдельного применения при лечении заболевания или патологического состояния, на которое оказывает влияние модуляция TMEM16A.

31. Соединение для применения, применение или способ по п. 23, фармацевтическая композиция по п. 29 или продукт по п. 30, отличающиеся тем, что дополнительный агент, подходящий для лечения или профилактики респираторных заболеваний, выбирают из:

агонистов β 2-адренорецепторов, таких как метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, индакатерол, тербуталин, орципреналин, битолтерол мезилат, пирбутерол, олодатерол, вилантерол и абедитер;

антигистаминных препаратов, например антагонистов гистаминовых рецепторов H_1 , таких как лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, астемизол, азеластин и хлорфенирамин или антагонисты H_4 рецепторов;

дорназы альфа;

кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, флунизолид, триамцинолона

ацетонид, беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, мометазон фуроат и флутиказона фуроат;

Лейкотриеновых антагонистов, таких как монтелукаст и зафирлукаст;

антихолинергических соединений, в частности мускариновых антагонистов, таких как ипратропий, тиотропий, гликопирролат, аклидиний и умеклидиний;

Терапии для коррекции CFTR (например, потенциаторы, корректоры или усилители CFTR), такие как ивакафтор, QBW251, VX659, VX445, VX561/CPT-656, VX152, VX440, GLP2737, GLP2222, GLP2451, PTI438, PTI801, PTI808, FDL-169 и FDL-176 и корректоры CFTR, такие как люмакафтор и тезакафтор;

модуляторов ENaC, особенно ингибиторов ENaC, таких как:

амилорид, VX-371, AZD5634, QBW276, SPX-101, BI443651, ETD001 и соединений, имеющих катион, выбранный из:

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил}формаamid)этил]-6-(4-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}пиперидин-1-карбонил)-1,3-диэтил-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил}формаמידо)метил]-6-{[2-(4-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}пиперидин-1-ил)этил]карбамоил}-1,3-диэтил-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил}формаמידо)метил]-5-[4-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил}формаמידо)метил]-6-[(3*R*)-3-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}пирролидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил}формаמידо)метил]-6-[(3*S*)-3-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}пирролидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил}формаמידо)метил]-1,3-диэтил-6-{[(1*r*,4*r*)-4-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}циклогексил]карбамоил}-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

2-[(3-амино-5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил}формаמידо)метил]-1,3-диэтил-6-{[(1*s*,4*s*)-4-{бис[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амин}циклогексил]карбамоил}-1*H*-1,3-бензодиазол-3-ия;

и подходящего аниона, например галогенида, сульфата, нитрата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, фумарата, цитрата, тартрата, оксалата, сукцината, манделата, метансульфоната или *p*-толуолсульфоната.

антибиотиков;

увлажняющих агентов дыхательных путей (осмолиты), таких как гипертонический раствор и маннит (Bronchitol®); а также

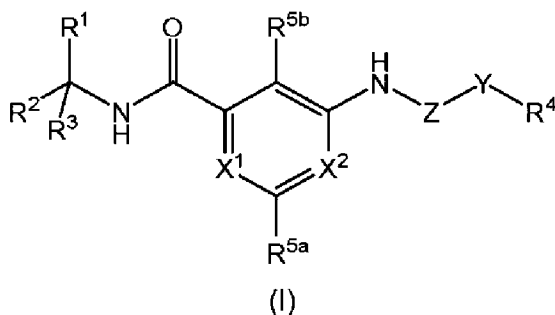
муколитических агентов, например *N*-ацетилцистеин.

32. Способ получения фармацевтической композиции по п. 27 или 28, включающий приведение соединения по п. 24 или 25 в ассоциацию с эксципиентом.

По доверенности

Изменения, сделанные по ст.34 РСТ

1. Соединение общей формулы (I), включая все таутомерные формы, все энантиомеры и изотопные варианты и их соли и сольваты:



(I)

где:

R¹ представляет собой H, CN, C(O)OR¹², C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкенил или C₂₋₃ алкинил, причем любые из алкильных, алкенильных или алкинильных групп необязательно замещены одним или более заместителями, подходяще, одним заместителем, выбранным из фтора, OR¹², N(R¹²)₂, C(O)OR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)R¹² и N(R¹³)C(O)R¹²;

где каждый R¹² и R¹³ независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ фторалкила.

R² представляет собой H или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный OR¹²;

R³ представляет собой:

C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил или C₂₋₁₀ алкинил, любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, подходяще, одним заместителем, выбранным из фтора, CN, R¹⁴, OR¹⁴, OR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁴, N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶ и N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶; или

3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему или 6-10-членную арильную или 5-10-членную гетероарильную циклическую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, OR¹⁷ и N(R¹⁷)₂;

где R¹⁴ представляет собой 6-10-членную арильную или 5-10-членную гетероарильную кольцевую систему, или 3-7-членную

карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, OR¹⁷ и N(R¹⁷)₂; где каждый R¹⁷ независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ галогеналкил;

каждый R¹⁵ и R¹⁶ независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

или

R² и R³, вместе с атомом углерода, с которым они соединены, объединяют с образованием 3-10-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, необязательно замещенной одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR⁹, N(R⁹)₂, C(O)OR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)R⁹, N(R⁹)C(O)R⁹ и C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного галогеном, OR⁹ или N(R⁹)₂;

R¹, R² и R³, вместе с атомом углерода, с которым они соединены, объединяют с образованием мостиковой 5-10 членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы или фенила, любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, OR⁹, N(R⁹)₂, C(O)OR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)R⁹, N(R⁹)C(O)R⁹ и C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного галогеном, OR⁹ или N(R⁹)₂;

каждый R⁹ независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ галогеналкила;

X¹ представляет собой N;

X² представляет собой CR⁸;

R⁸ представляет собой H, галоген, OH, O(C₁₋₄ алкил), CN или NH₂;

Y представляет собой связь или C₁₋₆ алкилен с прямой цепью, который необязательно замещен одним или более заместителями R¹⁸, причем два заместителя R¹⁸ могут быть присоединены к одному или различным атомам углерода;

где каждый R¹⁸ независимо представляет собой C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ галогеналкил, в котором -CH₂- необязательно заменена на -NH- или -O- и где две группы R¹⁸ можно соединять с атомом или

атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы;

Z представляет собой $-C(O)-$ или $-C(O)NH-$;

R^4 представляет собой 6-14-членную арильную, 5-14-членную гетероарильную или 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, CN, нитро, R^{19} , OR^{19} , OR^6 , SR^6 , NR^6R^7 , $C(O)R^6$, $C(O)R^{19}$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)(R^7)$, $N(R^7)C(O)R^6$;

C_{1-6} алкила или $O(C_{1-6}$ алкила), любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, нитро, R^{19} , OR^6 , SR^6 , NR^6R^7 , $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)(R^7)$ и $N(R^7)C(O)R^6$; и

когда R^4 не имеет полностью ароматический характер, представляет собой оксо;

где R^{19} представляет собой 5- или 6-членную арильную или гетероарильную кольцевую систему или 3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OH, $O(C_{1-4}$ алкила), $O(C_{1-4}$ галогеналкила);

R^6 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, бензил, 3-7-членный карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; или

R^6 и R^7 вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или более дополнительных гетероатомов и, необязательно, замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо и галогена; и

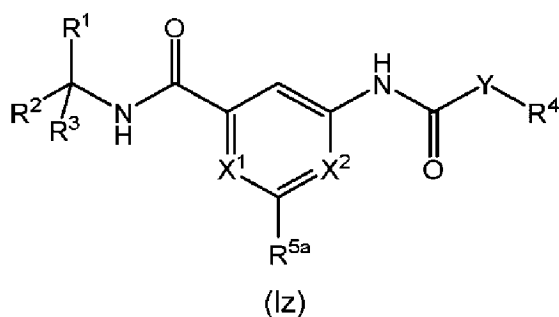
каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или галоген;

при условии, что

когда X^2 представляет собой CH, Z представляет собой $-C(O)-$, и Y представляет собой связь, R^4 не является 5-10-членным гетероарильным или гетероциклическим кольцом, соединенным с Y через атом азота.

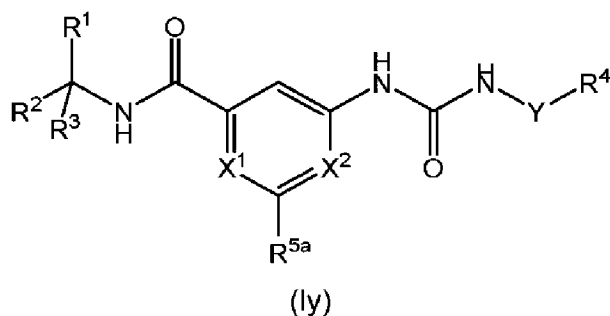
2. Соединение по п. 1, где:

Z представляет собой $-C(O)-$, и R^{5b} представляет собой H, так что соединение имеет формулу (Iz):



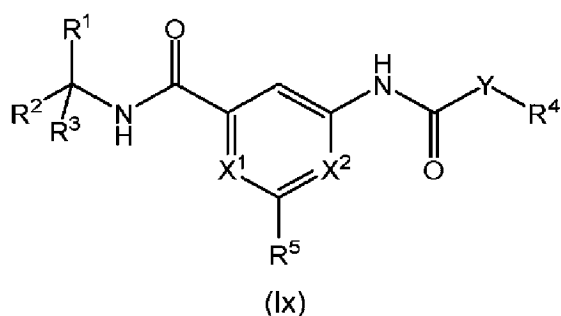
где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , X^1 , X^2 и Y представляют собой, как определено в пункте 1; или

Z представляет собой $-C(O)NH-$, и R^{5b} представляет собой H, так что соединение имеет формулу (Iy):



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , X^1 , X^2 и Y представляют собой, как определено в пункте 1; или

Соединение общей формулы (I) представляет собой соединение общей формулы (Ix), включая все таутомерные формы, все энантиомеры и изотопные варианты и их соли и сольваты:



где:

R^1 представляет собой H, CN, C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, OR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)R^{12}$ и $N(R^{13})C(O)R^{12}$;

где каждый R^{12} и R^{13} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила.

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, OH, O(C_{1-6} алкила), C(O)O-(C_{1-6} алкила) и N(H)C(O)O-(C_{1-6} алкила); или

R^2 и R^3 , вместе с атомом углерода, с которым они соединены, объединяют с образованием 3-10-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, необязательно замещенной одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^9 , $N(R^9)_2$, C(O) OR^9 , C(O) $N(R^9)_2$, C(O) R^9 , и $N(R^9)C(O)R^9$; или

R^1 , R^2 и R^3 , вместе с атомом углерода, с которым они соединены, объединяют с образованием мостиковой 5-10 членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы или фенила, любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, OR^9 , $N(R^9)_2$, C(O) OR^9 , C(O) $N(R^9)_2$, C(O) R^9 и $N(R^9)C(O)R^9$ 2;

каждый R^9 независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила;

X^1 представляет собой N;

X^2 представляет собой CR^8 ;

R^8 представляет собой H, галоген, OH, CN или NH_2 ;

Y представляет собой связь или C_{1-6} алкилен;

R^4 представляет собой 6-14-членную арильную, 5-10-членную гетероарильную или 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, CN, нитро,

OR^6 , SR^6 , NR^6R^7 , C(O) R^6 , C(O) OR^6 , C(O) $N(R^6)(R^7)$, $N(R^7)C(O)R^6$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, нитро, OR^6 , SR^6 , NR^6R^7 , C(O) R^6 C(O) OR^6 , C(O) $N(R^6)(R^7)$ и $N(R^7)C(O)R^6$; и

когда R^4 не имеет полностью ароматический характер, представляет собой оксо;

где R^6 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-7-членный карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или более дополнительных гетероатомов и, необязательно, замещенное одним или более оксо заместителями; и

R^5 представляет собой H, C_{1-4} алкил или галоген;

при условии, что

В общих формулах (Iz) и (Ix), когда X^2 представляет собой CN, Z представляет собой $-C(O)-$, и Y представляет собой связь, R^4 не является 5-10-членным гетероарильным или гетероциклическим кольцом, соединенным с Y через атом азота.

3. Соединение по пункту 1 или 2, где R^1 представляет собой H, CN, $C(O)OR^{12}$ или метил, этил или этинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из фтора, OR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)R^{12}$ и $N(R^{13})C(O)R^{12}$;

где каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой такой, как определено в пункте 1.

4. Соединение по пункту 3, где R^1 представляет собой H, CN, этинил или метил, любой из которых является незамещенным или замещенным OH.

5. Соединение по любому из пунктов 1-4, где:

R^2 представляет собой метил или этил; и

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из гидроксила, метокси, этокси, $-C(O)O-(C_{1-4}$ алкила) и $-N(H)C(O)O-(C_{1-4}$ алкила).

6. Соединение по любому из пунктов 1-5, где:

R^3 представляет собой C_{1-10} алкил или C_{2-3} алкинил, любой из которых не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из фтора, $R^{14}OR^{14}$, OR^{15} , $C(O)OR^{15}$, $N(R^{16})S(O)_2R^{15}$ и $N(R^{16})C(O)OR^{15}$; где

R^{14} выбирают из фенила, пиридила и 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R^{15} выбирают из H или C_{1-4} алкила; и

R^{16} представляет собой H; или

R^3 представляет собой 3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, которая не замещена или замещена, как определено в п. 1; или

R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из OR^{17} и $N(R^{17})_2$, где каждый R^{17} представляет собой H или метил.

7. Соединение по п.6, где:

R^1 представляет собой метил или CN, и оба R^2 и R^3 представляют собой метил; или

R^2 и R^3 объединяют с атомом углерода, с которым они соединены, с образованием карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, и R^1 представляет собой H, метил, метил, замещенный OH, CN, этинил или $C(O)OR^{12}$, где R^{12} является таким, как определено в п. 1.

8. Соединение по любому из пунктов 1-7, где Y представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ или $-CH_2CH_2CH_2-$.

9. Соединение по п. 8, где Y представляет собой $-CH_2-$.

10. Соединение по любому из пунктов 1-9, где оба R^{5a} и R^{5b} представляют собой H.

11. Соединение по любому из пунктов 1-10, где X^2 представляет собой CH.

12. Соединение по любому из пунктов 1-11, где

R^4 представляет собой 6-11-членную арильную группу, выбранную из фенила, нафтила, инданила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила и бензоциклогептанила, любая из которых необязательно замещена, как определено в п. 1; или

R^4 представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридила, хинолинила, хиноксалинила, индазолила, индолила, бензоксазолила, дигидробензофуранила, фурила и тиенила, любая из которых необязательно замещена, как определено в п. 1;

R^4 представляет собой карбоциклическую группу, выбранную из циклогексила и адамантила, любая из которых необязательно замещена, как определено в п. 1; или

R⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, как определено в п. 1; или

R⁴ представляет собой 5-10-членный гетероарил, выбранный из пиридила, пирролила, тиенила, фурила, бензоксазолила, имидазолила, индолила или индазолила, любой из которых необязательно замещен, как определено в п. 1.

13. Соединение по п.12, где R⁴ представляет собой фенил, который является замещенным ОН группой по любому из 2- и 3-положения и необязательно одним или более дополнительными заместителями, выбранными из:

галогена, CN, R¹⁹, OR¹⁹; OR⁶, C(O)OR⁶;

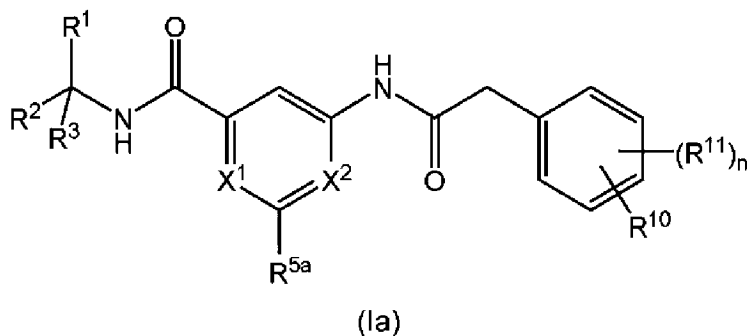
C₁₋₄ алкила или O(C₁₋₄ алкила), каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, нитро, OR¹⁹, OR¹⁹, OR⁶ и NR⁶R⁷;

где R⁶ представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ галогеналкил или, для NR⁶R⁷ фрагмента, R⁶ и R⁷ объединяют вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуя 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или более дополнительных гетероатомов и необязательно замещенное одним более галогеновыми заместителями;

R⁷ представляет собой, как определено в п.1; и

R¹⁹ представляет собой 3-6-членную карбоциклическую группу или фенил, каждая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, метила и метокси.

14. Соединение по любому из пунктов 1-13, где Y представляет собой -CH₂-, R⁴ представляет собой фенил, и соединение представляет собой соединение общей формулы (Ia):



где:

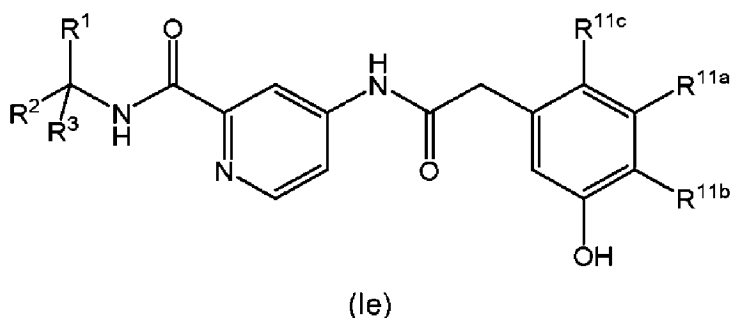
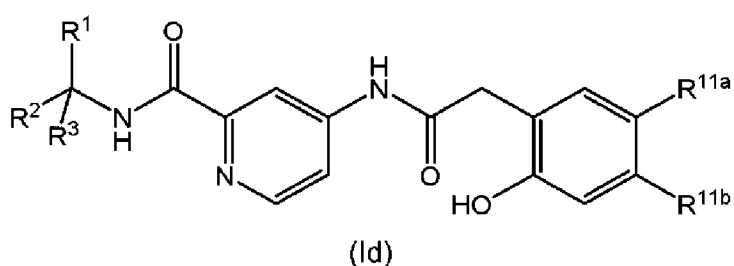
R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , X^1 и X^2 являются такими, как определено в п. 1;

R^{10} представляет собой H, OH, галоген, C_{1-6} алкил, $-O(C_{1-6}$ алкил);

каждый R^{11} независимо представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O(C_{1-6}$ алкил) или $C(O)O-(C_{1-6}$ алкил); и

n равно 1 или 2.

15. Соединение по п.14, где соединение общей формулы (I) представляет собой соединение общей формулы (Id) или (Ie):



R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , X^1 и X^2 являются такими, как определено в п. 1;

R^{11a} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или $C(O)O(C_{1-4}$ алкил);

R^{11b} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{11c} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил.

16. Соединение по 1, выбранное из:

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 1);

N-(1-Адамантил)-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 1.3);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-(3-метокси-1,1-диметилпропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 1.4);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-(1-метилциклобутил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 1.6);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-(1-метилциклогексил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 1.7);

трет-Бутил-N-[3-[[4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбонил] амино]-3-метил-бутил] карбамата (Соединение 1.8);

4-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-циклогексилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 1.10);

N-трет-Бутил-4-[[2-(5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3);

N-(1,1-Диметилпропил)-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.1a);

N-трет-Бутил-4-[[2-(4-фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.2a);

N-трет-Бутил-4-[[2-(2-хлор-6-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.3a);

4-[[2-(4-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.4a);

4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-(1-цианоциклобутил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.5a);

4-[[2-(5-трет-Бутил-2-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-(1-метилциклобутил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 3.6a);

N-трет-бутил-4-[2-(2,5-дибром-3-фтор-6-гидроксифенил) ацетамидо] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.7a);

N-трет-Бутил-4- [[2- [2-гидрокси-5-(трифторметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.5b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (4-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.6b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- [2-гидрокси-4-(трифторметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.7b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-гидрокси-5-метоксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.8b) ;

N-трет-Бутил-4- [(6-гидроксииндан-1-карбонил) амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.9b) ;

N-трет-Бутил-4- [(7-гидроксииндан-1-карбонил) амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.10b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2,5-дибром-3-хлор-6-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.11b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (3-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.12b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-фтор-5-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.13b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (4-хлор-3-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.14b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-хлор-3-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.15b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-хлор-5-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.16b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (3-хлор-5-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 3.17b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-тиенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5);

4- [[2- (2-Адамантил) ацетил] амино] -N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.1);

N-трет-Бутил-4- [[2- (4-фтор-2-метоксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.2);

N-трет-Бутил-4- [[2- (5-хлор-2-фторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.3);

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-фурил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.4);

N-трет-Бутил-4- [[2- (3-хлорфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.5);

N-трет-Бутил-4- [[2- (1H-индол-3-ил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.6);

N-трет-Бутил-4- [[2- (о-толил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.7);

N-трет-Бутил-4- [[2- (3,4-дихлорфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.8);

N-трет-Бутил-4- [[2- (3-фторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.9);

N-трет-Бутил-4- [[2- (5-хлор-2-метоксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.10);

N-трет-Бутил-4- [[2- (п-толил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.11);

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-фторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.12);

N-трет-Бутил-4- [[2- (4-фторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.13);

N-трет-Бутил-4- [[2- (м-толил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.14);

4- [[2- (1,3-Бензоксазол-6-ил) ацетил] амино] -N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.15);

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-хлор-3-пиридил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.16);

N-трет-Бутил-4- [[2- (2, 6-дихлорфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.17) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (4-хлор-3-фторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.18) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (3, 5-дихлорфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.19) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-хлорфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.20) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (3-хлор-4-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.21) ;

N-трет-Бутил-4- (индан-1-карбониламино) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.22) ;

N-трет-Бутил-4- [(2-хиноксалин-6-илацетил) амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.23) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-нафтил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.24) ;

N-трет-Бутил-4- (2, 3-дигидробензофуран-3-карбониламино) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.25) ;

N-трет-Бутил-4- (6, 7, 8, 9-тетрагидро-5Н-бензо [7] аннулен-5-карбониламино) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.26) ;

N-трет-Бутил-4- (тетралин-1-карбониламино) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.27) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (6-хинолил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.29) ;

N-трет-бутил-4- [[1- (3-хлорфенил) циклопропанкарбонил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.31) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2, 3-дигидро-1, 4-бензодиоксин-6-ил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.32) ;

N- (1, 1-Диметилпроп-2-инил) -4- [(2-изохроман-1-илацетил) амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.33) ;

4- [[2- (4, 4-Дифторциклогексил) ацетил] амино] -N- (1, 1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.34) ;

N- (1,1-Диметилпроп-2-инил) -4- [[2- [4- (трифторметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.35) ;

N- (1,1-Диметилпроп-2-инил) -4- [[2- [3- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-ил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.36) ;

N- (1,1-Диметилпроп-2-инил) -4- [[2- [3- (трифторметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.37) ;

N- (1,1-Диметилпроп-2-инил) -4- [[2- [2- (трифторметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.38) ;

4- [[2- (2,3-Дигидро-1,4-бензоксазин-4-ил) ацетил] амино] -N- (1,1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 5.39) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (5-циано-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 6) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1,1-диметилбутил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.2) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1,1,2-триметилпропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.6) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- изопропилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.7) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (4-метилтетрагидропиран-4-ил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.9) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.11) ;

4- [2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетамидо] -N- [(1s, 4s) -4-гидроксициклогексил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.12) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N-втор-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.13) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 7.14) ;

N-(3-Бицикло [1.1.1] пентанил) -4- [[2-(5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.15) ;

4- [[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N-(1-цианоциклобутил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 7.16) ;

трет-Бутил-3- [[4- [[2-(5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбонил] амино] пиперидин-1-карбоксилата (Соединение 8.1) ;

трет-Бутил-(1r, 5s, 6s)-6-{4-[2-(5-хлор-2-гидроксифенил) ацетамидо] пиридин-2-амидо}-3-азабицикло [3.1.0] гексан-3-карбоксилата (Соединение 8.3) ;

4- [[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N-(1,1-диметилпропил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 9.2) ;

N-трет-Бутил-4- [[2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 10) ;

Метил-3-[2-[[2-(трет-бутилкарбамоил) -4-пиридил] амино] -2-оксоэтил] -4-гидроксибензоата (Соединение 13) ;

N-трет-Бутил-4- [[2-(2-гидрокси-5-метилфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 15) ;

N-трет-Бутил-4- [[2-(3-гидрокси-2-пиридил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 19) ;

N-трет-Бутил-4- [[2-(5-фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 20) ;

N-трет-Бутил-4- [[(1R) или (1S) -индан-1-карбонил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 21a) ;

N-трет-Бутил-4- [[(1R) или (1S) -индан-1-карбонил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 21b) ;

N-трет-Бутил-4- [(2-фенилацетил) амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22) ;

4-(3,3-Диметилбутаноиламино) -N-(1,1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22.1) ;

4-[(2-Циклопентилацетил) амино] -N-(1,1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 22.2) ;

4- [[2- (3-Хлор-4-пиридил) ацетил] амино] -N- (1, 1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 22.3);

4- [[2- (4-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1-цианоциклопропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23);

4- [[2- (3-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1-цианоциклопропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.1);

4- [[2- (2-Хлор-5-фторфенил) ацетил] амино] -N- (1-цианоциклопропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.2);

N-трет-Бутил-4- (индан-2-карбониламино) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.3);

N-трет-Бутил-4- [[2- [2- (дифторметокси) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.4);

N-трет-Бутил-4- [[2- [2- (дифторметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.5);

N-трет-Бутил-4- [[2- (3, 4-дифторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.6);

N-трет-Бутил-4- [[2- (3, 5-дифторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.7);

N-трет-Бутил-4- [[2- (2, 3-дифторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.8);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N-тетрагидропиран-4-илпиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.9);

N- (1-Цианоциклобутил) -4- [[2- (6-хинолил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.11);

N-трет-Бутил-4- [[2- [2- (трифторметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.12);

4- [[2- (2-Бромфенил) ацетил] амино] -N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.13);

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-цианофенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.14);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (4-цианотетрагидропиран-4-ил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.15);

N- (4-Цианотетрагидропиран-4-ил) -4- [[2- (6-хинолил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 23.16);

4- [[2- (2-Хлор-5-метоксифенил) ацетил] амино] -N- (1-цианоциклопропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 24);

N- (3-Бицикло [1.1.1] пентанил) -4- [[2- (5-трет-бутил-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 25);

- [[2- (5-трет-Бутил-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (4-цианотетрагидропиран-4-ил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 25.1);

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-гидрокси-5-фенил-фенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 26);

N-трет-Бутил-4- [[2- [5-хлор-2-гидрокси-4- (пирролидин-1-илметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 27);

N-трет-Бутил-4- [[2- [4- [(трет-бутиламин) метил] -5-хлор-2-гидроксифенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 27.1);

N-трет-Бутил-4- [[2- [5-хлор-2-гидрокси-4- (морфолинометил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 27.2);

N-трет-Бутил-4- [[2- [5-хлор-4- [(3,3-дифторпирролидин-1-ил) метил] -2-гидроксифенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 27.3);

N-трет-бутил-4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -5-фторпиридин-2-карбоксамида (Соединение 28);

N-трет-Бутил-4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -3-фторпиридин-2-карбоксамида (Соединение 28.1);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1-цианоциклобутил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1,1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.1);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (4-фтор-1-бицикло [2.1.1] гексанил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.2);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1-циклопропил-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.3);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1-циано-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.3а);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1-метил-3-бицикло [1.1.1] пентанил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.4);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1-циано-3-бицикло [1.1.1] пентанил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.5);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (2,2-дифторциклопропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.6);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1-цианоциклопропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.7);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1-метилциклопропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.8);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (3-фтор-1-бицикло [1.1.1] пентанил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.9);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (2-фтор-1,1-диметилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.10);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (4-этинилтетрагидропиран-4-ил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.11);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (1-цианоциклопентил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.12);

4- [[2- (2-Хлорфенил) ацетил] амино] -N- (2,2-дифтор-1,1-диметилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 30.13);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (4-цианотетрагидропиран-4-ил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 31);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1-этинилциклопентил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 31.2);

4- [2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетамидо] -N- [(1s, 2s) -2-гидроксициклогексил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 31.3);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] пиридин-2-карбоксамид или 4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1R, 2R) -2-гидроксициклогексил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 31.3а);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (4-этинилтетрагидропиран-4-ил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 31.4) ;

N- [(6-Амино-2-пиридил) метил] -4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32) ;

12- [[4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбонил] амино] додекановой кислоты (Соединение 32.1) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (3-пиридилметил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.2) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (2-пиридилметил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.3) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (4-пиридилметил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.4) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(2-гидроксифенил) метил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.5) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1,1-диметил-2-морфолиноэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.6) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (2-гидрокси-1,1-диметилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.7) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (3,3-дифтор-4-пиперидил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.8) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1H-имидазол-2-ил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 32.9) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1R,2R) -2-гидроксициклопентил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 33) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1-циано-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 34) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [3- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(3R) -3- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил] пиридин-2-карбоксамида или
4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(3S) -3- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил] пиридин-

2-карбоксамида (Соединение 35a);

- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(3R) -3- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил] пиридин-2-карбоксамида или 4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(3S) -3- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35b);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (4-гидрокси-4-метилциклогексил) пиридин-2-карбоксамида в виде смеси стереоизомеров 6:4 (Соединение 35.1);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1s, 2r) -2- (гидроксиметил) циклогексил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.2);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1s, 3r) -3- гидроксциклопентил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.3);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [2-гидрокси-1- (гидроксиметил) -1-метилэтил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.4);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (3- гидроксциклогексил) пиридин-2-карбоксамида в виде смеси стереоизомеров (Соединение 35.6);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (3- феноксипропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.7);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1- метилциклопропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.8);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [1-метил-1- (2-пиридил) этил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.9);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (3- фенилпропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.10);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [2-гидрокси-1- (2-пиридил) этил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.11);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(5-метокси-2-пиридил) метил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.12);

Этил-3- [[4- [[2- (5-хлор-2- гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбонил] амино] -3- метилбутаноата (Соединение 35.13);

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (3-гидрокси-1,1-диметилпропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.14) ;

N-Бензил-4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.15) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N-фенилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.16) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклопентил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.17) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1R, 2S) -2-гидроксициклопентил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.18) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1S, 2R) -2-гидроксициклопентил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.19) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1-этинилциклогексил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.24) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [1- (гидроксиметил) циклобутил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.25) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [3- (гидроксиметил) оксетан-3-ил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.26) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1-циано-2-метокси-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.27) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1-гидроксициклобутил) метил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 35.28) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1,1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 36) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1-циано-1,2-диметилпропил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 37) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1-метилциклопентил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 38) ;

N- (4-трет-Бутилциклогексил) -4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 39) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-хлор-3-фторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 40) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-хлор-5-фторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 40.1) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [4- (2-гидроксиэтил) тетрагидропиран-4-ил] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 42) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [1,1-диметил-3- (2,2,2-трифторэтиламин) пропил] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 43) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (4-фтор-1-бицикло [2.1.1] гексанил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 44) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [3- (2,2-диметилпропаноиламин) -1,1-диметилпропил] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 45) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1S) -1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил] пиридин-2-карбоксамид или 4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1R) -1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46a) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1S) -1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил] пиридин-2-карбоксамид или 4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [(1R) -1-циано-2-гидрокси-1-метилэтил] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 46b) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (3-цианотetraгидрофуран-3-ил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 47) ;

Метил-2- [4- [[4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбонил] амино] тетрагидропиран-4-ил] ацетата (Соединение 47.1) ;

Метил-4- [[4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбонил] амино] тетрагидропиран-4-карбоксилата (Соединение 47.2) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (3-цианооксетан-3-ил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 47.3) ;

4- [[2- (5-Фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1-метилциклобутил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 48) ;

N- (4-Цианотетрагидропиран-4-ил) -4- [[2- (5-фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 48.1) ;

N- [3- (трет-Бутиламин) -1,1-диметил-3-оксопропил] -4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 49) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [3- (метансульфонамидо) -1,1-диметилпропил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 50) ;

N- (3-Ацетамидо-1,1-диметилпропил) -4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 51) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [4- (гидроксиметил) тетрагидропиран-4-ил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 53) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- [3- (1-гидроксиэтил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 54) ;

N-трет-Бутил-5-хлор-4- [[2- (5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 55) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- [5-хлор-2- [(4-метоксифенил) метокси] фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 56) ;

N-трет-бутил-4- [[(1S) или (1R) -4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 57a) ;

N-трет-бутил-4- [[(1S) или (1R) -4-хлор-7-гидроксииндан-1-карбонил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 57b) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (2-циклопропилфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 58) ;

4- [[2- (3-Бром-5-хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 59) ;

N-(4-Фтор-1-бицикло [2.1.1] гексанил) -4- [[2-(2-фторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 60);

N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил) -4- [[2-(2-фторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 60.1);

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил) -4- [[2-(2-фторфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 60.2);

N-трет-Бутил-4- [[2-(5-хлор-2-гидрокси-3-изопропилфенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 61);

N-трет-Бутил-4- [[2-[5-хлор-2-гидрокси-3-(1-метоксиэтил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 62);

4- [[2-(6-Хинолил) ацетил] амино] -N-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-2-карбоксамида (Соединение 63);

4-(Бензилкарбамоиламин) -N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 64);

N-трет-Бутил-4-(циклогексилметилкарбамоиламин) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.1);

N-трет-Бутил-4-(2-фенилэтилкарбамоиламин) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.2);

N-трет-Бутил-4-[[(1R)-1-фенилэтил] карбамоиламино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.3);

N-трет-Бутил-4-[[(1S)-1-фенилэтил] карбамоиламино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.4);

N-трет-Бутил-4-[(2-хлорфенил) метилкарбамоиламино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.5);

N-трет-бутил-4-(1H-индол-3-илкарбамоиламин) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.6);

N-трет-Бутил-4-[(3-хлорфенил) метилкарбамоиламино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.7);

N-трет-бутил-4-[(4-хлорфенил) метилкарбамоиламино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 64.8);

N-трет-Бутил-4-[(2-гидроксифенил) карбамоиламино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 65);

N-трет-Бутил-4- [(2-метоксифенил) метилкарбамоиламино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.1) ;

N-трет-Бутил-4- [(2-гидроксифенил) метилкарбамоиламино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.2) ;

N-трет-Бутил-4- [(3-гидроксифенил) метилкарбамоиламино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.3) ;

N-трет-Бутил-4- [(4-гидроксифенил) метилкарбамоиламино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 65.4) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- [2-гидрокси-5- (1-гидроксиэтил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 66) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- [2-гидрокси-5- [1- (2, 2, 2-трифторэтиламин) этил] фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 67) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- [3- (цианометил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 68) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- [3- (метоксиметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 69) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- [2-гидрокси-5- (морфолинометил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 70) ;

4- [[2- (5-Фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [3- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 72) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [1- (гидроксиметил) -2-метокси-1-метилэтил] пиридин-2-карбоксамид (Соединение 73) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1, 1-диметилбут-2-инил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 73.1) ;

N-трет-Бутил-4-[[2-[2-гидрокси-5-(3-гидроксипропил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 75) ;

4-[[2-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N-(1-метилциклобутил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 76) ;

4-[[2-(2,5-Дифторфенил) ацетил] амино] -N-(1,1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 77) ;

4-[[2-(2,5-Дифторфенил) ацетил] амино] -N-(4-фтор-1-бицикло[2.1.1] гексанил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 77.1) ;

4-[[2-(4-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N-(1,1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 78) ;

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил) -4-[[2-[2-гидрокси-4-(трифторметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 78.1) ;

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил) -4-[[2-[2-гидрокси-5-(трифторметил) фенил] ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 78.2) ;

4-[(2-Хроман-4-илацетил) амино] -N-(1,1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 79) ;

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил) -4-[[2-(1-изопропил-3,5-диметилпиразол-4-ил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 79.1) ;

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил) -4-[[2-(1H-индазол-4-ил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 79.2) ;

N-(1,1-Диметилпроп-2-инил) -4-[[2-(1H-индол-7-ил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 79.3) ;

3-[[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил) бензамида (Соединение 80) ;

N-(1-Циано-1-метилэтил) -4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81) ;

N-(1-Циано-2-гидрокси-1-метилэтил) -4-[[2-(5-фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81.1) ;

4-[[2-(5-Фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N-изопропил-пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81.2) ;

N- (1,1-Диметилпроп-2-инил) -4- [[2- (5-фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81.3) ;

N- (4-Фтор-1-бицикло [2.1.1] гексанил) -4- [[2- (5-фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81.4) ;

4- [[2- (5-Фтор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [1- (гидроксиметил) циклобутил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 81.5) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- (тиофен-3-карбониламино) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [(2-циклогексилацетил) амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.1) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- (циклогексанкарбониламино) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.2) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [(3,3-дифторциклопентанкарбонил) амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.3) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [(1-метилциклопентанкарбонил) амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.4) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- (3-циклогексилпропаноиламин) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.5) ;

4- (2-{Бицикло [2.2.1] гептан-2-ил} ацетамидо) -N- (1-циано-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.6) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [[2- (1-метилциклогексил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.7) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -2-циклопропил-пиримидин-5-карбоксамида (Соединение 83.8) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -3-изобутилизоксазол-5-карбоксамида (Соединение 83.9) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [[2- (4, 4-дифторциклогексил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.10) ;

4- [(1-Бензилциклопропанкарбонил) амино] -N- (1-циано-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.11) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [3- (2-метокси-4-пиридил) пропаноиламино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.13) ;

4- [(5-трет-Бутил-2-метилпиразол-3-карбонил) амино] -N- (1-циано-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамид (Соединение 83.14) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [(2-пиразол-1-илбензоил) амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.15) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -6- (трифторметил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.16) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-7-карбоксамида (Соединение 83.17) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -1-этилиндол-2-карбоксамида (Соединение 83.18) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [[2- (2, 2, 2-трифторэтил) пиразол-3-карбонил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.19) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -3-фенилизоксазол-4-карбоксамида (Соединение 83.20) ;

4- [(1-Бензилпиразол-4-карбонил) амино] -N- (1-циано-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.21) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [(2-метил-5-фенилпиразол-3-карбонил) амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.22) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [[2- (3-метил-1, 2, 4-оксадиазол-5-ил) бензоил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.23) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [(3-метил-1-фенилпиразол-4-карбонил) амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.24) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -2-феноксипиридин-3-карбоксамида (Соединение 83.25) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [[2, 5-диметил-1- (2-тиенилметил) пиррол-3-карбонил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.26) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -5- (2-метоксифенил) изоксазол-3-карбоксамида (Соединение 83.27) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамида (Соединение 83.28) ;

4- [(4-Ацетамидобензоил) амино] -N- (1-циано-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.29) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -1,3-бензотиазол-7-карбоксамида (Соединение 83.30) ;

N- (1-Циано-1-метилэтил) -4- [3- (4-фторфенил) бутаноиламино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 83.31) ;

N- [2- [(1-Циано-1-метилэтил) карбамоил] -4-пиридил] -1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамида (Соединение 83.32) ;

4- [[2- (5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- [1-циано-2-метокси-1- (метоксиметил) этил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 86) ;

4- [[2- (3-Амино-4-трет-бутилфенил) ацетил] амино] -N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 87) ;

4- [[2- (2-Амино-4-трет-бутилфенил) ацетил] амино] -N-трет-бутилпиридин-2-карбоксамида (Соединение 88) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (4-трет-бутил-3-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 89) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (4-трет-бутил-2-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 90) ;

N-трет-Бутил-4- [[2- (4-трет-бутил-2-фтор-5-гидроксифенил) ацетил] амино] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 91) ;

4- [[2- (4-Хлор-3-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (4-цианотетрагидропиран-4-ил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 92) ;

4- [[2- (4-Хлор-3-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1-циано-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 92.1) ;

4- [[2- (4-Хлор-3-гидроксифенил) ацетил] амино] -N- (1,1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 92.2) ;

4- [[2-(4-Хлор-3-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-[(1*s*, 2*s*)-2-гидроксициклопентил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 92.3);

4- [[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-[3-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93);

4- [[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-[(2*S*)-2-гидроксициклогексил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93.1);

4- [[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-[(2*S*)-2-гидроксициклопентил] пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93.2);

4- [[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-(4-цианотетрагидропиран-4-ил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93.3);

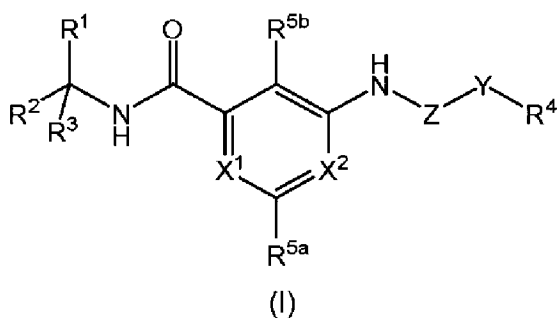
4- [[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-(1-циано-1-метилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93.4);

4- [[2-(4-трет-Бутил-3-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-(1,1-диметилпроп-2-инил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 93.5); и

4- [[2-(5-Хлор-2-гидроксифенил) ацетил] амино]-N-(1-метил-1-фенилэтил) пиридин-2-карбоксамида (Соединение 94);

и солей и сольватов любого из вышеперечисленного.

17. Соединение общей формулы (I), включая все таутомерные формы, все энантиомеры и изотопные варианты и их соли и сольваты:



(I)

где:

R^1 представляет собой H, CN, $C(O)OR^{12}$, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил или C_{2-3} алкинил, причем любые из алкильных, алкенильных или алкинильных групп необязательно замещены одним или более заместителями, подходяще, одним заместителем, выбранным из фтора, OR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)R^{12}$ и $N(R^{13})C(O)R^{12}$;

где каждый R^{12} и R^{13} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила.

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный OR^{12} ;

R^3 представляет собой:

C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, подходяще, одним заместителем, выбранным из фтора, CN, R^{14} OR^{14} , OR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $N(R^{16})C(O)R^{15}$, $N(R^{15})S(O)_2R^{14}$, $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ и $N(R^{15})C(O)OR^{16}$; или

3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему или 6-10-членную арильную или 5-10-членную гетероарильную циклическую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OR^{17} и $N(R^{17})_2$;

где R^{14} представляет собой 6-10-членную арильную или 5-10-членную гетероарильную кольцевую систему, или 3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OR^{17} и $N(R^{17})_2$; где каждый R^{17} независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

или

R^2 и R^3 , вместе с атомом углерода, с которым они соединены, объединяют с образованием 3-10-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, необязательно замещенной одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^9 , $N(R^9)_2$, $C(O)OR^9$, $C(O)N(R^9)_2$, $C(O)R^9$, $N(R^9)C(O)R^9$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного галогеном, OR^9 или $N(R^9)_2$;

R^1 , R^2 и R^3 , вместе с атомом углерода, с которым они соединены, объединяют с образованием мостиковой 5-10 членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы или

фенила, любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, OR⁹, N(R⁹)₂, C(O)OR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)R⁹, N(R⁹)C(O)R⁹ и C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного галогеном, OR⁹ или N(R⁹)₂;

каждый R⁹ независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ галогеналкила;

X¹ представляет собой N;

X² представляет собой CR⁸;

R⁸ представляет собой H, галоген, OH, O(C₁₋₄ алкил), CN или NH₂;

Y представляет собой связь или C₁₋₆ алкилен с прямой цепью, который необязательно замещен одним или более заместителями R¹⁸, причем два заместителя R¹⁸ могут быть присоединены к одному или различным атомам углерода;

где каждый R¹⁸ независимо представляет собой C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ галогеналкил, в котором -CH₂- необязательно заменена на -NH- или -O- и где две группы R¹⁸ можно соединять с атомом или атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы;

Z представляет собой -C(O)- или -C(O)NH-;

R⁴ представляет собой 6-14-членную арильную, 5-14-членную гетероарильную или 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, CN, нитро, R¹⁹, OR¹⁹, OR⁶, SR⁶, NR⁶R⁷, C(O)R⁶, C(O)R¹⁹, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)(R⁷), N(R⁷)C(O)R⁶;

C₁₋₆ алкила или O(C₁₋₆ алкила), любой из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, нитро, R¹⁹, OR⁶, SR⁶, NR⁶R⁷, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)(R⁷) и N(R⁷)C(O)R⁶; и

когда R⁴ не имеет полностью ароматический характер, представляет собой оксо;

где R¹⁹ представляет собой 5- или 6-членную арильную или гетероарильную кольцевую систему или 3-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, любая из которых необязательно замещена одним или более заместителями,

выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, OH, O(C₁₋₄ алкила), O(C₁₋₄ галогеналкила);

R⁶ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, бензил, 3-7-членный карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл;

R⁷ представляет собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил; или

R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или более дополнительных гетероатомов и, необязательно, замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо и галогена; и

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил или галоген;

или соединение по любому из пунктов 1-16;

для применения в медицине.

18. Соединение для применения по п. 17 в лечении или профилактике заболеваний или состояний, на которые влияет модуляция TМЕМ16А.

19. Применение соединения по любому из пунктов 1-16 в получении лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний или состояний, на которые влияет модуляция TМЕМ16А.

20. Способ лечения или профилактики заболеваний или состояний, на которые влияет модуляция TМЕМ16А, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в данном лечении, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-16.

21. Соединение для применения, применение и способ по любому из пунктов 18-20, где заболевание или состояние, на которое влияет модуляция TМЕМ16А, выбрано из респираторных заболеваний и состояний, сухости во рту (ксеростомия), кишечной гипермобильности, холестаза и глазных заболеваний.

22. Соединение для применения, применение или способ по п. 21, где респираторные заболевания и состояния выбирают из муковисцидоза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического бронхита, эмфиземы, бронхоэктазов, включая некистозный фиброз, бронхоэктазию, астму и первичную цилиарную дискинезию.

23. Соединение для применения, применение или способ по п. 21, где сухость во рту (ксеростомия) является результатом синдрома Шегрена, лучевой терапии или ксерогенных препаратов.

24. Соединение для применения, применение или способ по п. 21, где кишечная гипермобильность связана с желудочной диспепсией, гастропарезом, хроническим запором или синдромом раздраженного кишечника.

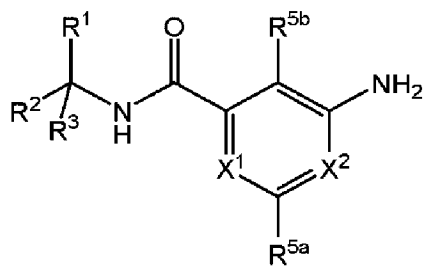
25. Соединение для применения, применение или способ по п. 21, где глазное заболевание представляет собой заболевание сухого глаза.

26. Соединение для применения, применение или способ по любому из пунктов 21-25, где соединение общей формулы (I) применяют в комбинации с дополнительным активным агентом, пригодным для лечения или предотвращения респираторных заболеваний.

27. Способ получения соединения по любому из пунктов 1-16, причем способ включает:

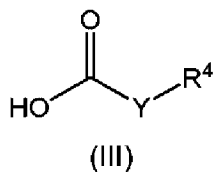
А. для соединения общей формулы (I), в котором Z представляет собой -C(O)-:

введение в реакцию соединения общей формулы (II):



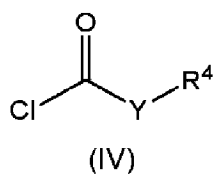
где R¹, R², R³, R^{5a}, R^{5b}, X¹ и X² являются такими, как определено в п. 1;

с соединением общей формулы (III):



где R⁴ и Y являются такими, как определено в п. 1;
в присутствии конденсирующего агента; или

введение в реакцию соединения общей формулы (II) с хлорангидридом кислоты общей формулы (IV):



где R^4 и Y являются такими, как определено в п. 1; или

В. для соединений общей формулы (I), в которых Z представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, и Y представляет собой $-\text{C}_{1-2}$ алкилен-:

введение в реакцию соединения общей формулы (II) с соединением общей формулы

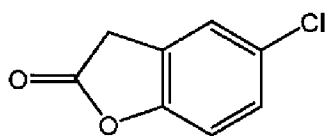
(XIV):



где R^4 является таким, как определено в п. 1, и Y^1 представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

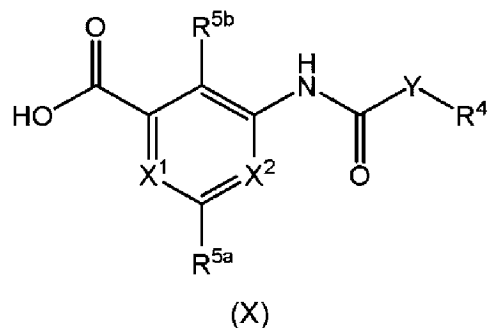
С. для соединений общей формулы (Ib), как определено в п. 15, в котором R^{1a} представляет собой Cl , и R^{1b} представляет собой H :

введение в реакцию соединения общей формулы (II) с 5-хлор-2(3H)-бензофураноном, который имеет структуру:



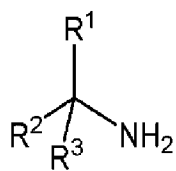
; или

D. введение в реакцию соединения общей формулы (X):



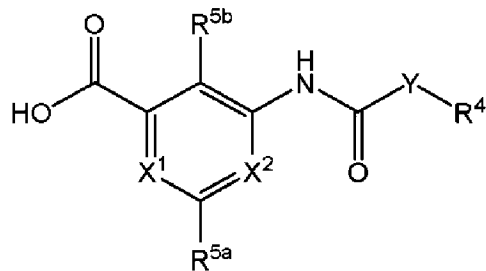
где X^1 , X^2 , Y , R^4 , R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в п. 1;

с соединением общей формулы (VII):



(VII)

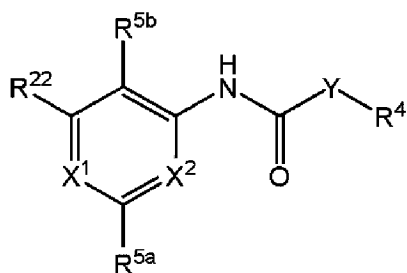
где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в п. 1; или
 Е. введение в реакцию соединения общей формулы (X):



(X)

где X^1 , X^2 , Y , R^4 , R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в
 п. 1

с соединением общей формулы (VII), как определено выше; или
 F. введение в реакцию соединения общей формулы (XV):



(XV)

где X^1 , X^2 , Y , R^4 , R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в
 п. 1, и R^{22} представляет собой галоген;

с амином общей формулы (VII), как определено выше, и
 оксидом углерода в присутствии фосфорного лиганда и палладиевого
 катализатора; или

G. превращение соединения общей формулы (I) в другое
 соединение общей формулы (I).

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по
 любому из пунктов 1-16 вместе с фармацевтически приемлемым
 эксципиентом.

29. Фармацевтическая композиция по п. 28, составленная для
 перорального, ректального, назального, бронхиального

(вдыхаемого), местного (включая дермальное, трансдермальное, глазные капли, буккальное и подъязычное), вагинального или парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного, внутривенного и внутривенного) введения.

30. Фармацевтическая композиция по п. 28 или 29, дополнительно содержащая дополнительный активный агент, подходящий для лечения или профилактики респираторных заболеваний.

31. Продукт, содержащий соединение по любому из пунктов 1-16 и дополнительный агент, подходящий для лечения или профилактики респираторных заболеваний, в качестве комбинированного препарата для одновременного, последовательного или отдельного применения в лечении заболевания или патологического состояния, на которое оказывает влияние модуляция TMEM16A.

32. Соединение для применения, применение или способ по п. 26, фармацевтическая композиция по п. 30 или продукт по п. 31, где дополнительный агент, подходящий для лечения или профилактики респираторных заболеваний, выбирают из:

агонистов β 2-адренорецепторов, таких как метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, индакатерол, тербуталин, орципреналин, битолтерол мезилат, пирбутерол, олодатерол, вилантерол и абедитер;

антигистаминных препаратов, например антагонистов гистаминовых рецепторов H_1 , таких как лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, астемизол, азеластин и хлорфенирамин или антагонистов H_4 рецепторов;

дорназы альфа;

кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, флунизолид, триамцинолона ацетонид, беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, мометазон фуруат и флутиказона фуруат;

Лейкотриеновых антагонистов, таких как монтелукаст и зафирлукаст;

антихолинергических соединений, в частности мускариновых антагонистов, таких как ипратропий, тиотропий, гликопирролат, аклидиний и умеклидиний;

Терапии для коррекции CFTR (например, потенциаторы, корректоры или усилители CFTR), такие как ивакафтор, QBW251, VX659, VX445, VX561/CPT-656, VX152, VX440, GLP2737, GLP2222, GLP2451, PТИ438, PТИ801, PТИ808, FDL-169 и FDL-176 и корректоры CFTR, такие как люмакафтор и тезакафтор;

модуляторов ENaC, особенно ингибиторов ENaC, таких как: амилорид, VX-371, AZD5634, QBW276, SPX-101, BI443651, ETD001 и соединений, имеющих катион, выбранный из:

2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамид) этил] -
6- (4- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-
пентагидроксигексил] амин } пиперидин-1-карбонил) -1, 3-
диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-
ил } формамидо) метил] -6- { [2- (4- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-
пентагидроксигексил] амин } пиперидин-1-ил) этил] карбамоил } -1, 3-
диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-
ил } формамидо) метил] -5- [4- ({ бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-
пентагидроксигексил] амин } метил) пиперидин-1-карбонил] -1, 3-диэтил-
1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-
ил } формамидо) метил] -6- [(3R) -3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-
пентагидроксигексил] амин } пирролидин-1-карбонил] -1, 3-диэтил-1Н-
1, 3-бензодиазол-3-ия;

2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-
ил } формамидо) метил] -6- [(3S) -3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-
пентагидроксигексил] амин } пирролидин-1-карбонил] -1, 3-диэтил-1Н-
1, 3-бензодиазол-3-ия;

2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-
ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- { [(1r, 4r) -4- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -
2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амин } циклогексил] карбамоил } -1Н-
1, 3-бензодиазол-3-ия;

2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиазин-2-
ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- { [(1s, 4s) -4- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -
2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амин } циклогексил] карбамоил } -1Н-
1, 3-бензодиазол-3-ия;

и подходящего аниона, например галогенида, сульфата, нитрата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, фумарата, цитрата, тартрата, оксалата, сукцината, манделата, метансульфоната или п-толуолсульфоната.

антибиотиков;

увлажняющих агентов дыхательных путей (осмолиты), таких как гипертонический раствор и маннит (Bronchitol®); и

муколитических агентов, например, N-ацетилцистеин.

33. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пунктов 28 или 29, включающий приведение соединения по любому из пунктов 1-16 в ассоциацию с эксципиентом.

Фиг. 1

