

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037162

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.12

(21) Номер заявки
201892123

(22) Дата подачи заявки
2017.03.23

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 239/557 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) 6-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-1,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ APJ

(31) 62/312,780

(32) 2016.03.24

(33) US

(43) 2019.02.28

(86) PCT/US2017/023801

(87) WO 2017/165640 2017.09.28

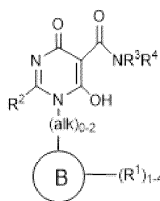
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Пи Зулан, Билдер Донна М, Брайгэнс
Роберт Пол, Финли Хизер, Цзян
Вэнь, Джонсон Джеймс А., Лоуренс Р.
Майкл, Мэн Вэй, Майерс Майул С.,
Филлипс Моник, Тора Джодж О.,
Чжан Сяоцзюнь (US)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М. (RU)

(56) CH-A-602664
US-A1-2008171756
WO-A2-2015184011
P.R. MALONEY ET AL.: "Discovery of 4-oxo-6-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-pyran-3-yl 4-nitrobenzoate (ML221) as a functional antagonist of the apelin receptor", BIOORGANIC AD MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 22, no. 21, 7 September 2012 (2012-09-07), p. 6656-6660, XP002769591, DOI: 10.1016/j.bcm.2012.08.105, tables 1-4
WO-A1-2016196771

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I),

где все переменные определены в описании, и композициям, содержащим любое из таких новых соединений. Такие соединения являются агонистами APJ, которые могут быть использованы в качестве лекарственных препаратов.

B1

037162

037162

B1

Ссылка на родственную заявку

Согласно заявке на настоящий патент испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/312780, поданной 24 марта 2016 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к новым 1,4-дигидропиримидин-5-карбоксамидам и их аналогам, которые являются агонистами APJ, содержащим их композициям и способам их применения, например, для лечения или профилактики сердечной недостаточности, атеросклероза, ишемической болезни сердца и связанных с ними состояний.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Сердечная недостаточность (HF) и связанные с ней осложнения составляют основную нагрузку на здоровье в развитых странах с оцениваемым числом случаев заболевания 5700000 только в Соединенных Штатах Америки (Roger, V.L. et al., *Циркуляция*, 125(1): e2-e220 (2012)). Несмотря на значительные успехи в последние два десятилетия прогноз остается очень плохим, а уровни выживаемости составляют всего лишь ~50% в течение 5 лет после установления диагноза (Roger, V.L. et al., *JAMA*, 292(3): 344-350 (2004)). В дополнение к низкой выживаемости ухудшение качества жизни и постоянные госпитализации представляют собой очевидную неудовлетворенную медицинскую потребность в разработке новых вариантов лечения.

HF представляет собой клинический синдром, характеризующийся неспособностью сердца обеспечивать достаточную подачу крови и кислорода для удовлетворения метаболических потребностей органов в организме. Основные симптомы, ассоциированные с HF, включают в себя затруднение дыхания из-за отека легких, утомляемость, снижение переносимости физической нагрузки и отеки нижних конечностей. Этиология HF очень сложна с множественными ассоциированными факторами риска и потенциальными причинами.

К числу ведущих причин HF относятся болезнь коронарных артерий и сердечная ишемия, острый инфаркт миокарда, наследственная кардиомиопатия и хроническая неконтролируемая гипертензия. HF может развиваться либо как острое (функциональное нарушение после инфаркта миокарда), либо как хроническое состояние, характеризующееся длительным недостаточно адаптируемым ремоделированием сердечной ткани, гипертрофией и сердечной дисфункцией (например, из-за неконтролируемой длительной гипертензии). В соответствии с диагностическими критериями и типом желудочковой дисфункции HF классифицируют по двум основным группам: HF с "уменьшенной фракцией выброса" (HFrEF) или HF с "сохраненной фракцией выброса" (HFpEF). Оба типа ассоциированы с подобными признаками и симптомами, но отличаются типом функциональных нарушений желудочков (Borlaug, B. A. et al., *Eur. Heart J.*, 32(6): 670-679 (2011)).

Рецептор APJ (APLNR) и его эндогенный пептидный лиганд апелин рассматривали в качестве важных модуляторов сердечно-сосудистой функции и кандидатов в терапевтическом вмешательстве при FIF (для обзора см. Jarr, A.G. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 75(10): 1882-1892 (2008)).

Накопленные данные из доклинических моделей заболеваний и больных людей с сердечной недостаточностью свидетельствуют о пользе апелина и агонизма APJ в установлении FIF. У мышей, у которых отсутствует апелин или ген APJ, нарушалась сократимость миоцита (Charo, D.N. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(5): H1904-H1913 (2009)). У мышей с нокаутом апелина (KO) развивается прогрессирующая сердечная дисфункция с возрастом, и они являются более восприимчивыми к FIF в модели трансаортального сужения (ТАС) (Kuba, K. et al., *Circ. Res.*, 101(4): e32-42 (2007)). Функциональное нарушение при хронической FIF является результатом длительного запроса сердца и ассоциируется с недостаточно адаптируемым сердечным ремоделированием, проявляемым в гипертрофии сердца, усилении воспаления и интерстициальном фиброзе, что в конечном итоге приводит к снижению работоспособности сердца.

Однократное введение апелина повышает сердечный выброс у грызунов в нормальных состояниях, а также в моделях сердечной недостаточности (Berqu, M.F., *Циркуляция*, 110(11 Suppl. 1): II187-II193 (2004)). Повышенный сердечный выброс является результатом прямой аугментации сердечной сократимости и пониженного сопротивления периферических сосудов в артериальном и венозном руслах (Ashley, E.A., *Cardiovasc. Res.*, 65(1): 73-82 (2005)). Снижение сопротивления сосудов приводит к меньшей преднагрузке и постнагрузке на сердце и, таким образом, меньшей рабочей нагрузке (Cheng, X. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 470(3): 171-175 (2003)). Подобно исследованиям на грызунах однократная инфузия апелина здоровым людям и больным с сердечной недостаточностью вызывает похожие гемодинамические реакции с увеличенным сердечным выбросом и увеличенной сосудорасширяющей реакцией в периферических и коронарных артериях (Jarr, A.G. et al., *Circulation*, 121(16): 1818-1827(2010)).

Механизмы, лежащие в основе инотропного действия апелина, не совсем понятны, но, по-видимому, отличаются от клинически используемых β 1-адренергических агонистов (добутамин) из-за отсутствия увеличения частоты сердечных сокращений. Сосудорасширяющее действие апелина в основном опосредуется с помощью путей эндотелиальной синтазы оксида азота (Tatemoto, K., *Regul. Pept.*, 99(2-3): 87-92 (2001)). Апелин индуцируется в гипоксических условиях, способствует ангиогенезу и, как

было показано, ограничивает размер инфаркта в моделях ишемии-реперфузии (Simpkin, J.C., Basic Res. Cardiol., 102(6): 518-528 (2007)).

В дополнение к вышеупомянутым исследованиям, оценивающим однократное введение апелина, в нескольких исследованиях четко продемонстрированы положительные эффекты пролонгированного введения апелина в ряде моделей грызунов хронического HF, в том числе в модели ангиотензина II, модели ТАС и модели крыс линии Dahl, чувствительных к развитию гипертензии при употреблении солевой диеты (Siddiquee, K. et al., J. Hypertens., 29(4): 724-731 (2011); Scimia, M.C. et al., Nature, 488(7411): 394-398 (2012); Koguchi, W. et al., Circ. J., 76(1): 137-144 (2012)). В этих исследованиях пролонгированная инфузия апелина уменьшала сердечную гипертрофию и сердечный фиброз и была ассоциирована с улучшением работоспособности сердца.

Появляются генетические данные о том, что полиморфизмы гена APJ ассоциированы с более медленным прогрессированием HF (Sarzan, R. et al., J. Card. Fail., 13(7): 521-529 (2007)). Важно отметить, что, хотя экспрессия APJ и апелина может быть значительно уменьшена или значительно изменена с прогрессированием HF, сердечно-сосудистые гемодинамические эффекты апелина являются устойчивыми у больных, у которых развилась HF и которые получают стандартное лечение (Jarr, A.G. et al., Circulation, 121(16): 1818-1827 (2010)).

Таким образом, существует значительное число доказательств того, что агонизм рецептора APJ играет кардиозащитную роль при HF и будет потенциально полезен для больных с HF. Очень короткий период полувыведения апелина в циркуляции ограничивает его терапевтическую применимость, и, следовательно, существует потребность в агонистах рецептора APJ с улучшенным фармакокинетическим и сигнальным профилем при сохранении или усилении полезных эффектов агониста эндогенного апелина APJ.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к 1,4-дигидропиримидин-5-карбоксиаидам и их аналогам, которые применимы в качестве агонистов APJ, в том числе к их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям или сольватам.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений в соответствии с настоящим изобретением или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в лечении и/или профилактике многочисленных заболеваний или нарушений, ассоциированных с APJ, таких как сердечная недостаточность, болезнь коронарных артерий, кардиомиопатия, сахарный диабет, а также связанных с ними состояний, в том числе без ограничения острый коронарный синдром, ишемия миокарда, гипертензия, легочная гипертензия, коронарораспизм, спазм сосудов головного мозга, ишемически-реперфузионное повреждение, стенокардия, заболевание почек, метаболический синдром и резистентность к инсулину.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в терапии.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для изготовления медицинского препарата для лечения и/или профилактики многочисленных заболеваний или нарушений, ассоциированных с APJ.

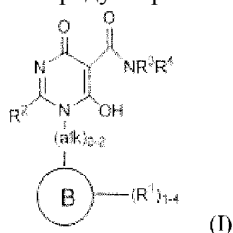
Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы отдельно, в комбинации с другими соединениями в соответствии с настоящим изобретением или в комбинации с одним или несколькими другими средствами.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного раскрытия настоящего изобретения и формулы изобретения.

Подробное описание настоящего изобретения

I. Соединения по настоящему изобретению.

В первом аспекте настоящее раскрытие наряду с прочим относится к соединению формулы (I)



или его стереоизомеру, энантиомеру, диастереоизомеру, фармацевтически приемлемой соли, где alk представляет собой C₁₋₆алкилен, замещенный 0-5 R^c;

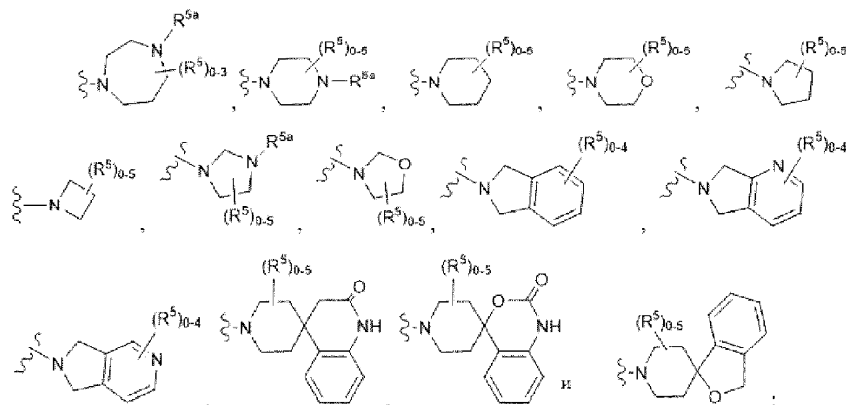
кольцо B независимо выбрано из C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкенила, C₆₋₁₀арила, 9-10-членного би-

циклического карбоциклила и 6-членного гетероарила, включающего по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, выбранный из серы, кислорода или азота;

R^1 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, C_{1-4} алкила, замещенного 0-3 R^e , и C_{3-6} циклоалкила, замещенного 0-3 R^e ;

R^2 независимо выбран из C_{1-5} алкила, замещенного 0-3 R^e ; C_{2-5} алкенила, C_{6-10} арила, замещенного 0-3 R^e , гетероарила, замещенного 0-3 R^e , C_{3-6} циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OC}_{1-5}$ алкила, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NHC}_{1-5}$ алкила и $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OC}_{3-6}$ циклоалкила;

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо или спирогетероциклическое кольцо, выбранное из



R^5 в каждом случае независимо выбран из OH, галогена, $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^a\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^6$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^6$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^6$ и $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^6$, $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ и $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$;

R^6 в каждом случае независимо выбран из $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n\text{C}_{6-10}$ арила, $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n$ -гетероарила, каждый из которых замещен 0-3 R^8 ;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ карбоциклила, замещенного 0-3 R^e ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^b$, C_{1-4} алкила, замещенного 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-3 R^e , и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-3 R^e ;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 R^e , и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-5 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 R^e ;

R^b в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^e , C_{2-6} алкенила, замещенного 0-5 R^e , C_{2-6} алкинила, замещенного 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 R^e , и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-5 R^e ;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероциклила, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ арила, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^f$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$, $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^f$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$, $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^f\text{R}^f$;

R^f в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила необязательно замещенного галогеном и OH, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4; и

p в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2;

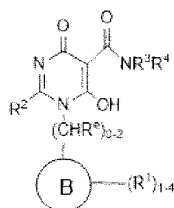
причем "гетероциклил" или "гетероциклическое кольцо" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S; и

причем "карбоциклил" означает любое стабильное моноциклическое, бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим; и

причем "гетероарил" означает стабильное моноциклическое или полициклическое ароматическое кольцо, которое включает в себя по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, такой как сера,

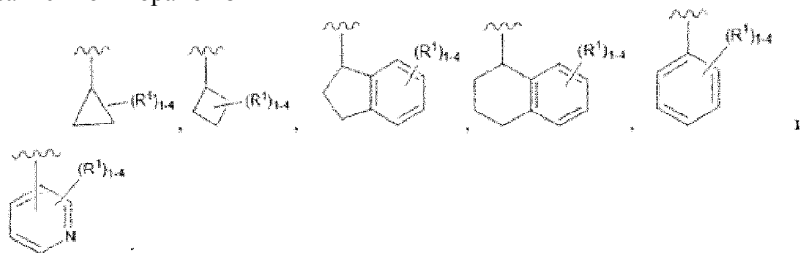
кислород или азот.

(II) В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, характеризующемуся формулой



(II)

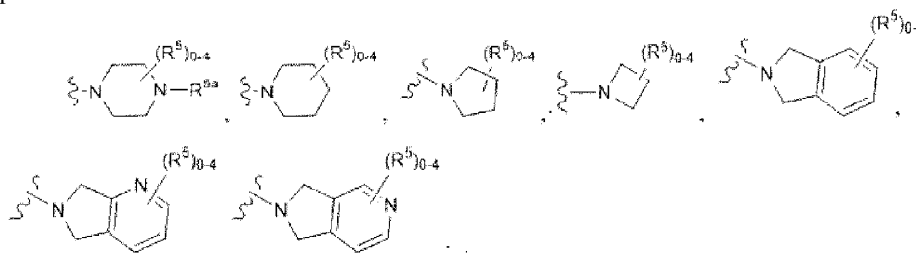
или его энантиомеру, диастереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где кольцо В независимо выбрано из



R¹ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN, C₁₋₄алкила, OC₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила;

R² независимо выбран из C₁₋₅алкила, замещенного 0-3 R^c; C₂₋₅алкенила, C₆₋₁₀арила, замещенного 0-3 R^c, гетероарила, замещенного 0-3 R^c, C₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)₁₋₄OC₁₋₅алкила и -(CH₂)₁₋₃OC₃₋₆циклоалкила;

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из



R^5 в каждом случае независимо выбран из OH , галогена, $-(CR^7R^7)_n-R^6$, $-OR^6$, $-S(O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NR^aR^6$, $-C(=O)NR^aR^6$, $-NR^aC(=O)R^6$, $-NR^aC(=O)OR^6$, $-OC(=O)NR^aR^6$, $-C(=O)OR^6$, $-S(O)_pNR^aR^6$, $-NR^aS(O)_pNR^aR^6$ и $-NR^aS(O)_pR^6$;

R^{5a} независимо выбран из $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)NR^aR^6$, $-(CR^7R^7)_n-R^6$, $-C(=O)-R^6$ и $-S(O)_pR^6$;

R^6 в каждом случае независимо выбран из $-(CR^7R^7)_n-C_{6-10}$ арила, $-(CR^7R^7)_n-C_{3-6}$ циклоалкила и $-(CR^7R^7)_n$ -гетероарила, каждый замещен 0-3 R^8 ;

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

R⁸ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, -OR^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄алкила, замещенного 0-3 R^c, -(CH₂)_n-C₃₋₆карбощиклила, замещенного 0-3 R^c, и -(CH₂)_n-гетероциклила, замещенного 0-3 R^c;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, замещенного 0-5 R^c, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀карбобцикла, замещенного 0-5 R^c, и -(CH₂)_n-гетероцикла, замещенного 0-5 R^c; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 R^c:

R^b в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, замещенного 0-5 R^e, C₂₋₆алкенила, замещенного 0-5 R^e, C₂₋₆алкинила, замещенного 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀карбоцикла, замещенного 0-5 R^e, и -(CH₂)_n-гетероцикла, замещенного 0-5 R^e;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, C₁₋₆алкила необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)_n-4-6-членного гетероциклила, -(CH₂)_n-C₆₋₁₀арила, -(CH₂)_n-гетероарила и -(CH₂)_nOC₁₋₄алкила; и

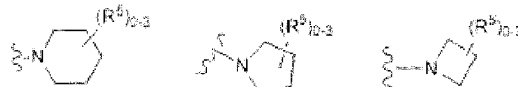
и в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте R^1 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN, C_{1-4} алкила и OC_{1-4} алкила;

R^2 независимо выбран из C_{1-5} алкила, замещенного 0-3 R^c ; C_{2-5} алкенила, фенила, замещенного 0-3 R^c ,

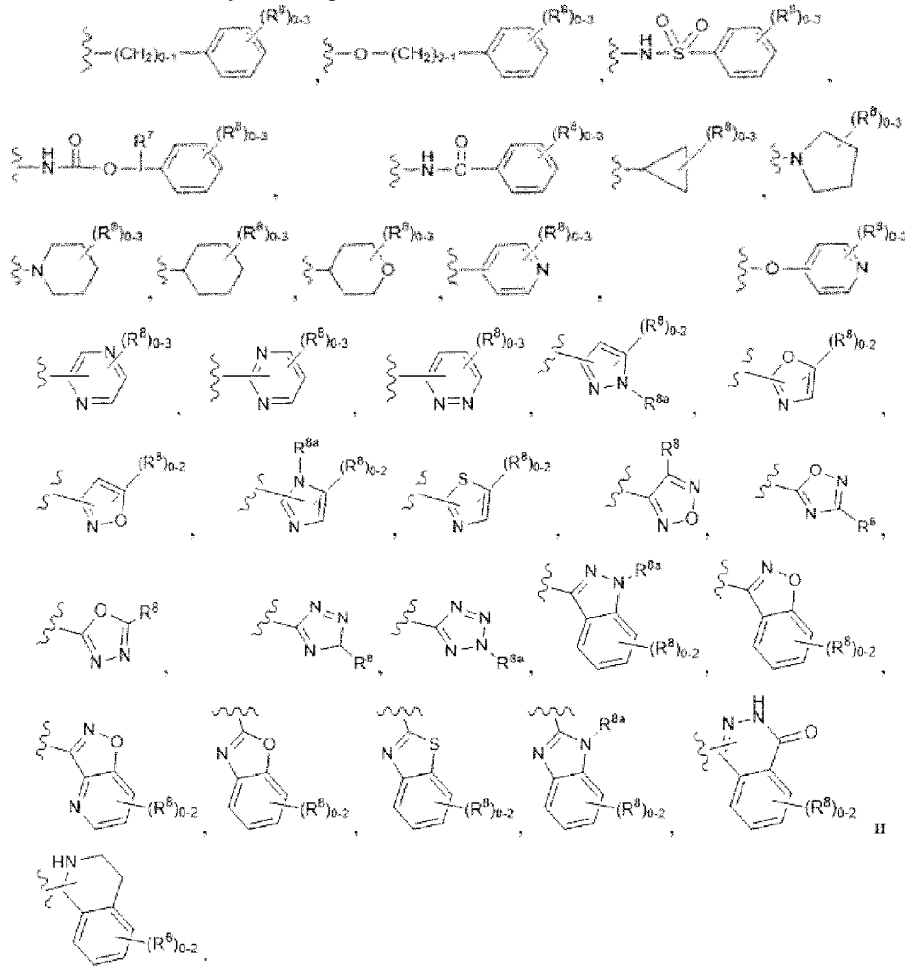
5-6-членного гетероарила, замещенного 0-3 R^c, C₃₋₆-циклоалкила и CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R³ и R⁴ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое



кольцо, выбранное из

R⁵ независимо в каждом случае выбран из OH,



R⁸ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃, -(CH₂)_n-фенила, -(CH₂)_n-C₃₋₆-циклоалкила, замещенного 0-3 R^c, и -(CH₂)_n-гетероциклила, замещенного 0-3 R^c;

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из H, CH₃, фенила, замещенного 0-3 R^c, и гетероциклила, замещенного 0-3 R^c;

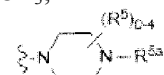
R^a в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆-алкила, замещенного 0-5 R^c, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀-карбоциклила, замещенного 0-5 R^c, и -(CH₂)_n-гетероциклила, замещенного 0-5 R^c;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, C₁₋₆-алкила необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆-циклоалкила, -(CH₂)_n-4-6-членного гетероциклила, -(CH₂)_n-C₆₋₁₀-арила, -(CH₂)_n-гетероарила и -(CH₂)_n-OC₁₋₄-алкила; и

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

В другом аспекте R¹ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, -OH, -CH₂CH₃, -OCH₃ и -OCD₃;

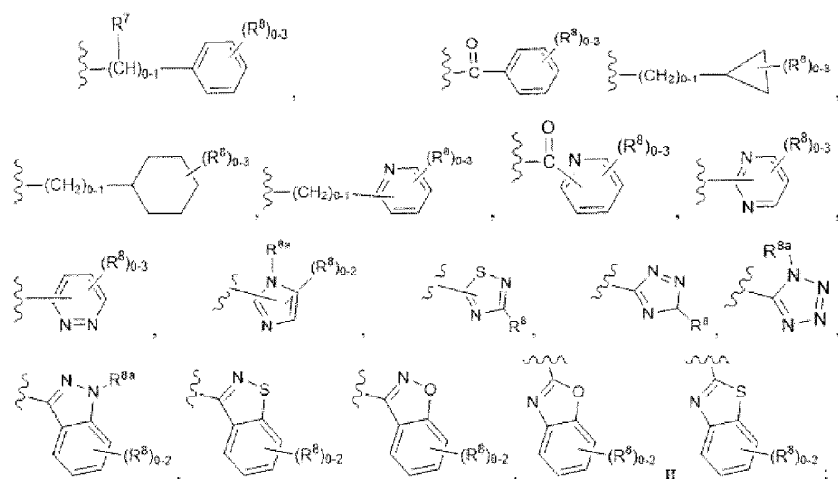
R² независимо выбран из C₁₋₅-алкила, замещенного 0-3 R^c; C₂₋₅-алкенила, фенила, замещенного 0-3 R^c, 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-3 R^c, C₃₋₆-циклоалкила и -CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;



R³ и R⁴ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют

R⁵ независимо в каждом случае выбран из -OH, F и Cl;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из



R^8 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -фенила, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, замещенного 0-3 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-3 R^e ;

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из H, CH_3 , фенила, замещенного 0-3 R^e , и гетероциклила, замещенного 0-3 R^e ;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} карбоциклила, замещенного 0-5 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-5 R^e ;

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

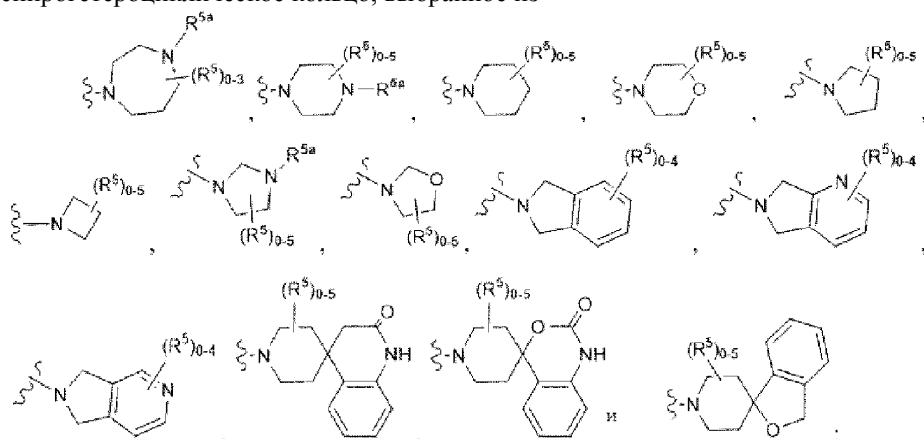
R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , C_{1-6} алкила необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероциклила, $-(CH_2)_n$ - C_{6-10} арила и $-(CH_2)_n$ -гетероарила; и

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

В другом аспекте R^1 в каждом случае независимо выбран из $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, OCH_2Ph , $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ и циклопропила;

R^2 независимо выбран из C_{1-4} алкила, замещенного 0-3 R^e ; C_{2-4} алкенила, фенила, замещенного 0-3 R^e , 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-3 R^e , C_{3-6} циклоалкила и $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо или спирогетероциклическое кольцо, выбранное из



R^6 в каждом случае независимо выбран из $-(CR^7R^7)_n$ - C_{6-10} арила, $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-6} циклоалкила и $-(CR^7R^7)_n$ -гетероарила, каждый замещен 0-3 R^8 ;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{6-10} арила;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, C_{1-4} алкила, замещенного 0-3 R^e , фенила, замещенного 0-3 R^e , и гетероциклила, замещенного 0-3 R^e ;

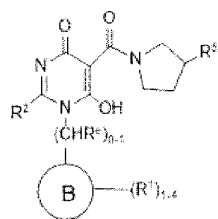
R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -фенила, замещенного 0-5 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероарила, замещенного 0-5 R^e ;

R^b в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} карбоциклила, замещенного 0-5 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-5 R^e ;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , C_{1-6} алкила необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероциклила, $-(CH_2)_n$ - C_{6-10} арила, $-(CH_2)_n$ -гетероарила; и

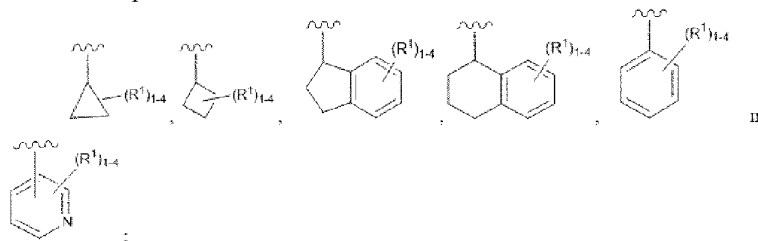
n независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, характеризующемуся формулой (III)



(III)

или его энантиомеру, диастереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где кольцо В независимо выбрано из

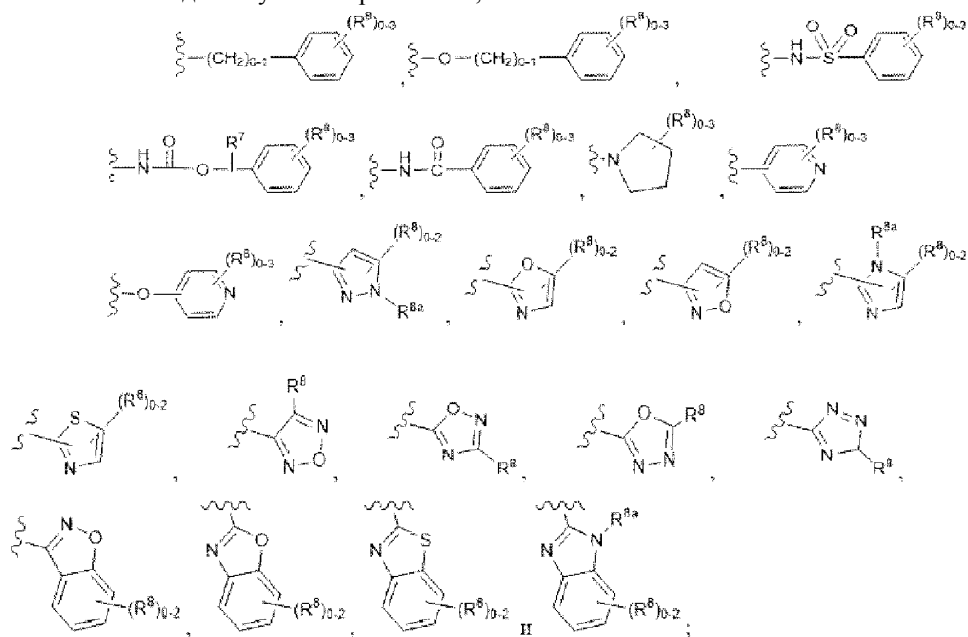


II

R¹ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN, C₁₋₄алкила и ОС₁₋₄алкила;

R² независимо выбран из C₁₋₅алкила, замещенного 0-3 R^c; C₂₋₅алкенила, фенила, замещенного 0-3 R^c, 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-3 R^c, C₃₋₆циклоалкила и CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R⁵ независимо в каждом случае выбран из OH,



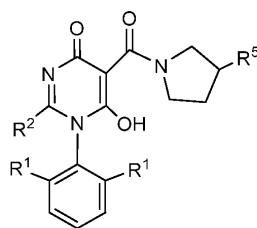
R⁸ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃, -C(=O)NH₂, -(CH₂)_n-фенила, замещенного 0-3 R^c, -(CH₂)_n-C₃₋₆циклоалкила, замещенного 0-3 R^c, и -(CH₂)_n-гетероцикла, замещенного 0-3 R^c;

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из H, CH₃, фенила, замещенного 0-3 R^c, и гетероцикла, замещенного 0-3 R^c;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, замещенного 0-5 R^c, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀карбоцикла, замещенного 0-5 R^c, и -(CH₂)_n-гетероцикла, замещенного 0-5 R^c;

R^c в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, C₁₋₆алкила необязательно замещенного F и Cl, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, -(CH₂)_n-C₆₋₁₀арила, -(CH₂)_n-гетероарила и -(CH₂)_nОС₁₋₄алкила; и n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, характеризующемуся формулой (IV)



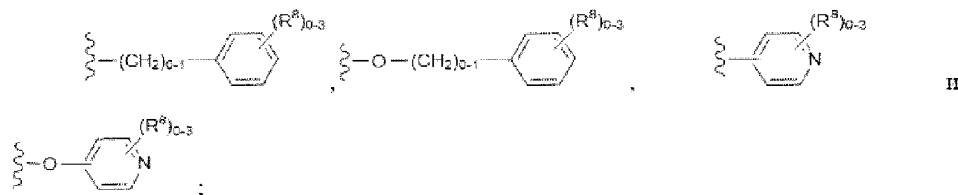
(IV)

или его энантиомеру, диастереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, OH, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила;

R^2 независимо выбран из $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2CH_2$ -циклопропила, циклобутила, циклопентила, $-CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, фенила, замещенного 0-2 R^e , и 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-2 R^e ;

R^5 в каждом случае независимо выбран из



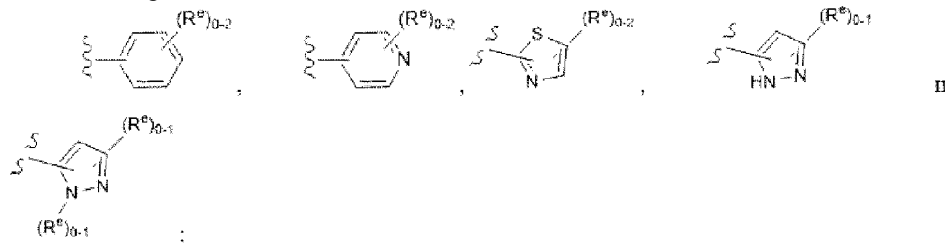
R^8 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n$ -фенила, замещенного 0-3 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, замещенного 0-3 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, замещенного 0-3 R^e ;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , C_{1-6} алкила необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, $-(CH_2)_n$ - C_{6-10} арила и $-(CH_2)_n$ -гетероарила; и

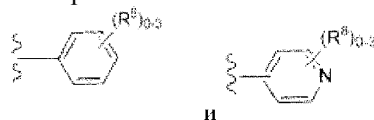
n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

В другом аспекте R^1 оба представляют собой CH_2CH_3 или оба представляют собой OCH_3 ;

R^2 независимо выбран из



R^5 независимо в каждом случае выбран из

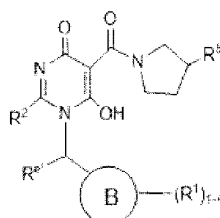


R^8 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, CN, CH_3 и CF_3 ; и

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C_{1-3} алкила и циклопропила.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, характеризующемуся формулой

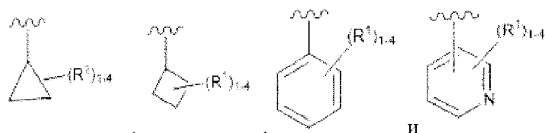
(V)



(V)

или его энантиомеру, диастереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где

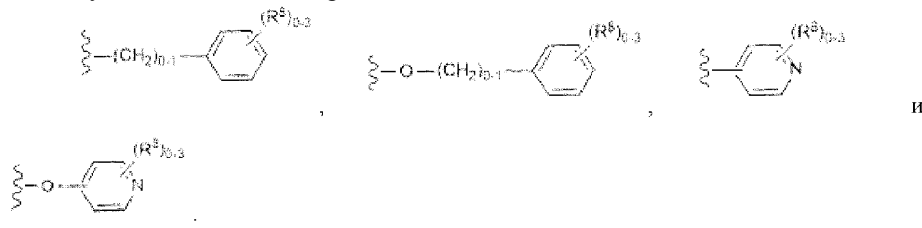
кольцо В независимо выбрано из



R^1 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN и OC_{1-4} алкила;

R^2 независимо выбран из $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2CH_2$ -циклопропила, циклобутила, циклопентила, $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ и $CH_2OCH(CH_3)_2$, фенила, замещенного 0-2 R^e , и 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-2 R^e ;

R^5 в каждом случае независимо выбран из



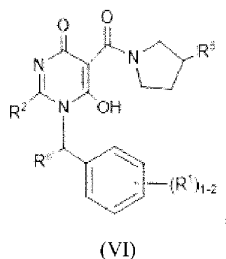
R^8 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n$ -фенила, замещенного 0-3 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, замещенного 0-3 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-3 R^e ;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , C_{1-6} алкила необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} гетероциклила, $-(CH_2)_n$ - C_{6-10} арила и $-(CH_2)_n$ -гетероарила;

R^c независимо выбран из C_{1-2} алкила, $-CH_2OC_{1-2}$ алкила и циклопропила; и

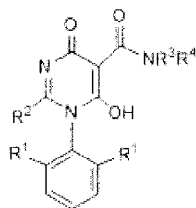
n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, характеризующемуся формулой (VI)



R^c независимо выбран из C_{1-2} алкила, $-CH_2OC_{1-2}$ алкила и циклопропила; и p независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, характеризующемуся формулой (VII)



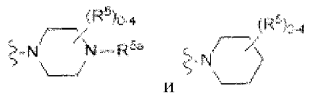
(VII)

или его энантиомеру, диастереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где

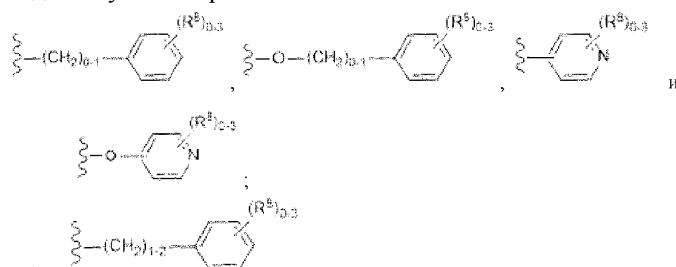
R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, $-OH$, C_{1-2} алкила и $-OC_{1-2}$ алкила;

R^2 независимо выбран из $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2CH_2$ -циклопропила, циклобутила, цикlopentила, $-CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, фенила, замещенного 0-2 R^c , и 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-2 R^c ;

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из



R^5 независимо в каждом случае выбран из



R^{5a} представляет собой

R^8 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, CN, CH_3 , CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n$ -фенила, замещенного 0-3 R^c , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, замещенного 0-3 R^c , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-3 R^c ;

R^c в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , C_{1-6} алкила необязательно замещенного F и Cl, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероциклила, $-(CH_2)_n$ - C_{6-10} арила и $-(CH_2)_n$ -гетероарила; и p независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из 2-бутил-5-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-

диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (1),

(R)-2-бутил-1-(2,6-дициклопропилфенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (2),

1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (3),

(S)-2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (4),

(R)-1-(2,6-бис(метокси-d₃)фенил)-2-бутил-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (5),

2-бутил-6-гидрокси-3-((S)-1-фенилпропил)-5-((R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (6),

1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(5-метилпиридин-3-ил)пиримидин-4(1H)-она (7),

(R)-2-(бут-3-ен-1-ил)-6-гидрокси-3-(2-метокси-6-метилфенил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она, диастереоизомера 1 и диастереоизомера (8),

1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-(*пара*-толил)азетидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (9),

2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (10),

(R)-2-(циклопропоксиметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (11),

(R)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (12),

2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (13),

(R)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-изопентил-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (14),

2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (15),

(S)-2-(бут-3-ен-1-ил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (16),

(R)-3-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (17),

1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (18),

2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-(*орто*-толил)пирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (19),

(R)-2-(циклобутоксиметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (20),

5-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (21),

- 5-(3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (22),
- (R)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (23),
- (S)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-изопентил-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (24),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)пиримидин-4(1H)-она (25),
- 5-(3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (26),
- (R)-2-(бут-3-ен-1-ил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (27),
- 5-(3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (28),
- (S)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (29),
- (R)-2-циклопентил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (30),
- (S)-2-(циклопропилметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (31),
- (R)-2-(циклопропилметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (32),
- (S)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)-2-(4,4,4-трифторбутил)пиримидин-4(1H)-она (33),
- (S)-2-циклопентил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (34),
- (R)-2-(бут-3-ен-1-ил)-6-гидрокси-3-(2-метокси-6-метилфенил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (35),
- (S)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)-2-(4,4,4-трифторбутил)пиримидин-4(1H)-она (36),
- (R)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)-2-(4,4,4-трифторбутил)пиримидин-4(1H)-она (40),
- 2-бутил-5-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (41),

- 2-[(*mpet*-бутокс)метил]-5-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (42),
- 2-бутил-5-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (43),
- 2-[(*mpet*-бутокс)метил]-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (44),
- 2-бутил-5-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (45),
- 2-бутил-5-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (46),
- 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (47),
- 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (48),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (49),
- 2-[(*mpet*-бутокс)метил]-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (50),
- 2-[(*mpet*-бутокс)метил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (51),
- 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (52),
- 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (53),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (54),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (55),
- 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбонил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (56),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (57),
- бензил-N-[(3S)-1-[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]карбамата (58),

5-[(3R)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (59),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{1H,2H,3H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбонил}-1,4-дигидропиримидин-4-она (60),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбонил}-1,4-дигидропиримидин-4-она (61),

бензил-N-[(3R)-1-[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]карбамата (62),

5-[(3S)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (63),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-[(пиридин-2-ил)метокси]пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (64),

2-[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрила (65),

2-бутил-5-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (66),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-{3-[(4-фторфенил)метил]пирролидин-1-карбонил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (67),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (68),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (69),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (70),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (71),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(4-фенилпиперидин-1-карбонил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (72),

5-(3-бензилпирролидин-1-карбонил)-2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (73),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (74),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (75),

- 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (76),
- 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (77),
- 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (78),
- 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (79),
- 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (80),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (81),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (82),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (83),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (84),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (85),
- 2-бутил-3-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (86),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (87),
- 2-бутил-5-[3-(3-хлорфенил)азетидин-1-карбонил]-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (88),
- 2-бутил-3-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (89),
- 2-бутил-3-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (90),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (91),
- 5-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (92),

- 1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (93),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (94),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (95),
- 2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (96),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (97),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(2-метилфенил)пирролидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (98),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-5-{3-[2-(трифторметил)фенил]пирролидин-1-карбонил}-1,4-дигидропиримидин-4-она (99),
- 2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (100),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-5-{3-[2-(трифторметил)фенил]пирролидин-1-карбонил}-1,4-дигидропиримидин-4-она (101),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (102),
- 2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (103),
- 1-[2,6-бис($^2\text{H}_3$)метоксифенил]-2-бутил-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (104),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(2-метилфенил)пирролидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (105),
- 1-[2,6-бис($^2\text{H}_3$)метоксифенил]-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (106),
- 4-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрила (107),
- 4-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрила (108),
- 1-[2,6-бис($^2\text{H}_3$)метоксифенил]-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (109),

1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилазетидин-1-карбонил)-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (110),

1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(4-метилфенил)азетидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (111),

2-бутил-3-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (112),

2-бутил-3-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (113),

2-бутил-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (114),

2-бутил-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (115),

2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (116),

2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (117),

2-бутил-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (118),

2-бутил-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (119),

2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (120),

2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (121),

2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-(2-метоксифенил)этил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (122),

2-бутил-6-гидрокси-3-(1-фенилэтил)-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (123),

2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-фенилпропил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (124),

2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилэтил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (125),

2-бутил-3-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (126),

- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (127),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-фенилпропил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (128),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-(2-метил-1-фенилпропил)-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (129),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-(2-метил-1-фенилпропил)-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (130),
- 2-бутил-3-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (131),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-фенилэтил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (132),
- 2-бутил-3-[1-(2-хлорфенил)этил]-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (133),
- 2-бутил-3-[1-(2-хлорфенил)этил]-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (134),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-(2-метоксифенил)этил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (135),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-(1-фенилэтил)-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (136),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилбутил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (137),
- 3-[(1S)-1-{2-бутил-4-гидрокси-6-оксо-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,6-дигидропиримидин-1-ил}этил]бензонитрила (138),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (139),
- 2-бутил-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-[1-(пиридин-3-ил)этил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (140),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (141),
- 2-бутил-3-[(1R)-1-циклопропилэтил]-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (142),
- 2-бутил-3-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (143),

- 2-бутил-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (144),
- 2-бутил-3-[(1R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (145),
- 2-бутил-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-[1-(пиридин-3-ил)этил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (146),
- 2-бутил-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (147),
- 2-бутил-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-[1-(пиридин-4-ил)этил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (148),
- 3-[(1S)-1-{2-бутил-4-гидрокси-6-оксо-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,6-дигидропиримидин-1-ил}этил]бензонитрила (149),
- 2-бутил-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-(пропан-2-ил)-3,4-дигидропиримидин-4-она (150),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-(2-метоксифенил)этил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (151),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (152),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилбутил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (153),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (154),
- 2-бутил-3-[(1R)-1-циклопропилэтил]-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (155),
- 2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-(2-метоксифенил)этил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (156),
- 2-бутил-3-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (157),
- 2-бутил-3-[(1R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (158),
- 2-бутил-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-(пропан-2-ил)-3,4-дигидропиримидин-4-она (159),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (160),

1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (161),

5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (162),

5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (163),

5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (164),

2-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрила (165),

5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (166),

2-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрила (167),

2-(2-циклопропилэтил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (168),

2-(2-циклопропилэтил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (169),

5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (170),

5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (171),

5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбонил]-2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (172),

2-(2-циклопропилэтил)-5-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (173),

5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (174),

2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (175),

5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (176),

2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (177),

[illegible]

[illegible]

- 1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (212),
- 5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (213),
- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (214),
- 1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (215),
- 1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (216),
- 1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (217),
- 5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (218),
- 1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (219),
- 1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (220),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (221),
- 5-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]-3-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (222),
- 5-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (223),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (224),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (225),
- 2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (226),
- 5-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]-2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (227),
- 5-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (228),

- 5-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (229),
- 2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (230),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-[(4-фторфенил)метил]-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (231),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (232),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (233),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил]-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (234),
- 5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (235),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (236),
- 2-{1-[2-(3-хлорфенил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрила (237),
- 2-(3-хлорфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (238),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (239),
- 2-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(4-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрила (240),
- 5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (241),
- 2-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилфенил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрила (242),
- 2-{1-[2-(5-хлорпиридин-3-ил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрила (243),
- 5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (244),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(3-метоксифенил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (245),

5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метоксифенил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (246),

2-(5-хлорпиридин-3-ил)-5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (247),

5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (248),

5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (249),

5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (250),

5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (251),

5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (252),

5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (253),

5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (254),

1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (255),

5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (256),

5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (257),

1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (258),

5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (259),

2-(5-хлорпиридин-3-ил)-5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (260),

5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метоксифенил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (261),

5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(4-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (262),

- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (263),
- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(3-хлорфенил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (264),
- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (265),
- 5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (266),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (267),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (268),
- 5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (269),
- 5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (270),
- 5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (271),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (272),
- 5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(4-метоксипиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (273),
- 5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (274),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (275),
- 5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (276),
- 5-[4-(2,3-дифторфенокси)пиперидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (277),
- 5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(4-метоксипиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (278),
- 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (279),

2-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (280),

2-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (281),

5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (282),

1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (283),

1-(2,6-диметоксифенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (284),

1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (285),

1-(2,6-диметоксифенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (286),

2-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (287),

2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (288),

1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (289),

5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (290),

2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (291),

1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (292),

5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (293),

2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (294),

1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (295),

5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (296),

- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (297),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (298),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-2-[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (299),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (300),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (301),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (302),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (303),
- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (304),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (305),
- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (306),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (307),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (308),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (309),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (310),
- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (311),
- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (312),
- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (313),

- 2-(4-фтор-3-метилфенил)-6-гидрокси-1-[(1S)-1-фенилпропил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (314),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (315),
- 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (316),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (317),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (318),
- 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (319),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (320),
- 5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (321),
- 5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (322),
- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (323),
- 5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (324),
- 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (325),
- 5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (326),
- 1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (327),
- 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (328),
- 6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-2-пропил-3,4-дигидропиримидин-4-она (329),

- 6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-2-пропил-3,4-дигидропиримидин-4-она (330),
- 3-[(1S)-1-{2-бутил-4-гидрокси-6-оксо-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрила (331),
- 3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрила (332),
- 3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрила (333),
- 3-[(1S)-1-{4-гидрокси-6-оксо-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрила (334),
- 3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрила (335),
- 3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрила (336),
- 3-[(S)-{2-бутил-5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}(циклопропил)метил]бензонитрила (337),
- 3-[(S)-{2-бутил-5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}(циклопропил)метил]бензонитрила (338),
- 3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрила (339),
- 2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-(3-метоксифенил)пропил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (340),
- 2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-3-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (341),
- 2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-3-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (342),
- 2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (343),
- 2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (344),
- 2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (345),
- 2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (346),

2-бутил-3-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (347),

2-бутил-3-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (348),

2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (349),

2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (350),

3-[(S)-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}(циклопропил)метил]бензонитрила (351),

2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (352),

5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (353),

5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (354),

2-бутил-5-(4-(2,3-дихлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4(1H)-она (355),

2-бутил-5-(3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4(1H)-она (356),

2-бутил-5-(3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4(1H)-она (357),

2-бутил-5-(3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4(1H)-она (358),

2-бутил-5-(3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4(1H)-она (359),

5-(3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-4(1H)-она (360),

5-(3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-4(1H)-она (361),

2-(1-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрила (362),

2-(1-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрила (363),

2-(1-(2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрила (364),

2-(1-(2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрила (365),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (366),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (367),

2-(1-(2-(*трет*-бутоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрила (368),

2-(1-(2-(*трет*-бутоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрила (369),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (370),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (371),

5-(3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (372),

2-бутил-5-(4-(4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (373),

1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-(4-(4-фторбензил)пиперидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (374),

5-(4-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (375),

(S)-5-(3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (376),

5-(4-(4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (377),

5-(4-(2-хлор-5-фторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (378),

1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-(4-(2-фторфенил)пиперидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (379),

2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(4-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (380),

2-бутил-5-(4-(4-(*трет*-бутил)феноксипиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (381),
 2-бутил-5-(4-(2-хлорфеноксипиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (382),
 2-бутил-5-(4-(2-хлор-3-фторфеноксипиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (383),
 2-бутил-5-(4-(2-хлор-3-фторфеноксипиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (384),
 2-бутил-5-(4-(2-хлор-5-фторфеноксипиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (385),
 2-бутил-5-(4-(2-хлор-3,5-дифторфеноксипиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (386),
 2-бутил-5-(4-(2,3-дифторфеноксипиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (387),
 2-бутил-5-(4-(2,3-дифторбензилпиперазин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (388),

или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других специфических формах без отступления от его идеи или существенных признаков. Настоящее изобретение также охватывает все комбинации альтернативных аспектов настоящего изобретения, указанных в настоящем документе. Следует учитывать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Кроме того, предусматривается объединение любых элементов (в том числе определений отдельных переменных) варианта осуществления с любыми и всеми остальными элементами какого-либо из вариантов осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно другому варианту осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют значения $EC_{50} \leq 10$ мкМ при использовании анализа APJ в отношении hсAMP, раскрываемого в настоящем документе, предпочтительно значения $EC_{50} \leq 5$ мкМ, более предпочтительно значения $EC_{50} \leq 1$ мкМ, еще более предпочтительно значения $EC_{50} \leq 0,5$ мкМ, еще более предпочтительно значения $EC_{50} \leq 0,1$ мкМ, еще более предпочтительно значения $EC_{50} \leq 0,01$ мкМ.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из любого перечня подгрупп соединений, представленных в настоящем изобретении.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из подгруппы, в которой диапазон эффективных концентраций EC_{50} APJ в отношении hсAMP представляет собой А.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из подгруппы, в которой диапазон эффективных концентраций EC_{50} APJ в отношении hсAMP представляет собой В.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из подгруппы, в которой диапазон эффективных концентраций EC_{50} APJ в отношении hсAMP представляет собой С.

II. Другие варианты осуществления настоящего изобретения.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением или их стереоизомера либо фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением или их стереоизомера либо фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением или их стереоизомера либо фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения

и/или профилактики многочисленных заболеваний или нарушений, ассоциированных с активностью APJ или апелина, предусматривающему введение больному при необходимости такого лечения и/или профилактики терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением в соответствии с настоящим изобретением и/или по меньшей мере другим типом терапевтического средства.

Примеры ассоциированных с активностью APJ и апелина заболеваний или нарушений, которые можно предупреждать, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения сердечную недостаточность, такую как острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ADHF), предсердную фибрилляцию, болезнь коронарных артерий, болезнь периферических сосудов, атеросклероз, сахарный диабет, метаболический синдром, гипертензию, легочную гипертензию, нарушения мозгового кровообращения и их последствие, сердечно-сосудистые нарушения, стенокардию, ишемию, инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реперфузионное повреждение, ангиопластический рестеноз, сосудистые осложнения сахарного диабета и ожирения.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, болезни коронарных артерий, болезни периферических сосудов, атеросклероза, сахарного диабета, метаболического синдрома, гипертензии, легочной гипертензии, предсердной фибрилляции, стенокардии, ишемии, инсульта, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, реперфузионного повреждения, ангиопластического рестеноза, сосудистых осложнений сахарного диабета, ожирения, предусматривающему введение больному при необходимости такого лечения и/или профилактики терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением в соответствии с настоящим изобретением и/или по меньшей мере другим типом терапевтического средства.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, такой как ADHF, предусматривающему введение больному при необходимости такого лечения и/или профилактики терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением в соответствии с настоящим изобретением и/или по меньшей мере другим типом терапевтического средства.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики сахарного диабета и ожирения, предусматривающему введение больному при необходимости такого лечения и/или профилактики терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением в соответствии с настоящим изобретением и/или по меньшей мере другим типом терапевтического средства.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики гипертензии, предусматривающему введение больному при необходимости такого лечения и/или профилактики терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением в соответствии с настоящим изобретением и/или по меньшей мере другим типом терапевтического средства.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики легочной гипертензии, предусматривающему введение больному при необходимости такого лечения и/или профилактики терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением в соответствии с настоящим изобретением и/или по меньшей мере другим типом терапевтического средства.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики острого коронарного синдрома и сердечной ишемии, предусматривающему введение больному при необходимости такого лечения и/или профилактики терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением в соответствии с настоящим изобретением и/или по меньшей мере другим типом терапевтического средства.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с настоящим изобретением для применения в терапии.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с настоящим изобретением для применения в терапии для лечения и/или профилактики многочисленных заболеваний или нарушений, ассоциированных с APJ и апелином.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с настоящим изобретением для изготовления медицинского препарата для лечения и/или профилактики многочисленных заболеваний или нарушений, ассоциированных с APJ и апелином.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики многочисленных заболеваний или нарушений, ассоциированных с АРЖ и апелином, предусматривающему введение больному при необходимости этого терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтических средств, при этом первое терапевтическое средство представляет собой соединение в соответствии с настоящим изобретением. Предпочтительно второе терапевтическое средство представляет собой, например, выбранное инотропное средство, такое как β -адренергический агонист (например, добутамин).

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения в соответствии с настоящим изобретением и дополнительного терапевтического средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения в соответствии с настоящим изобретением и дополнительного терапевтического средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении и/или профилактике многочисленных заболеваний или нарушений, ассоциированных с АРЖ и апелином.

При необходимости соединение в соответствии с настоящим изобретением может быть использовано в комбинации с одним или несколькими другими типами сердечно-сосудистых средств и/или с одним или несколькими другими типами терапевтических средств, которые могут быть введены перорально в одной и той же дозированной форме, в отдельной пероральной дозированной форме или с помощью инъекции. Другим типом сердечно-сосудистых средств, которые могут быть необязательно использованы в комбинации с агонистом АРЖ в соответствии с настоящим изобретением, могут быть один, два, три или более сердечно-сосудистых средств, вводимых перорально в одной и той же дозированной форме, в отдельной пероральной дозированной форме или с помощью инъекции для обеспечения дополнительного фармакологического эффекта.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в комбинации с дополнительным терапевтическим средством(ами), выбранным из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, следующих терапевтических средств: противогипертензивные средства, ингибиторы АСЕ, антагонисты минералокортикоидного рецептора, блокаторы ангиотензинового рецептора, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы β -адренергического рецептора, диуретики, понижающие тонус сосуда средства, такие как нитраты, противоатеросклеротические средства, противодислипидемические средства, противодиабетические средства, противогипергликемические средства, противогиперинсулинемические средства, противотромбозные средства, противоретинопатические средства, противонейропатические средства, противонефропатические средства, противоишемические средства, блокатора кальциевых каналов, средства против ожирения, противогиперлипидемические средства, противогипертриглицеридемические средства, противогиперхолестеринемические средства, противорестенозные средства, противопанкреатические средства, средства для снижения содержания липидов, анорексигенные средства, улучшающие память средства, средства против деменции, средства, стимулирующие когнитивную деятельность, подавляющие аппетит средства, средства для лечения сердечной недостаточности, средства для лечения заболевания периферических артерий, средства для лечения злокачественных опухолей и противовоспалительные средства.

Согласно другому варианту осуществления дополнительное терапевтическое средство(а), используемое в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбрано из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, из следующих терапевтических средств для лечения сердечной недостаточности: ингибиторы АСЕ, β -блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидного рецептора, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецептора ангиотензина II, нитраты, дигиталисные соединения, инотропные средства.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других специфических формах без отступления от его идеи или существенных признаков. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов настоящего изобретения, указанных в настоящем документе. Следует учитывать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Также следует учитывать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления сам является независимым вариантом осуществления. Предусматривается объединение любого элемента варианта осуществления с любыми и всеми остальными элементами какого-либо из вариантов осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления.

III. Химия.

По всему описанию и приложенной формуле изобретения представленная химическая формула или название должны охватывать все стерео- и оптические изомеры и их рацематы, если такие изомеры существуют. Если не отмечено иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Много геометрических изомеров двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и т.п. также могут присутствовать в соединениях, и

все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Описаны цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению, и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены расщеплением рацемических форм или синтезом из оптически активных исходных веществ. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и полученных при этом промежуточных соединений, рассматривают как часть настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов они могут быть разделены традиционными способами, например, хроматографией или фракционной кристаллизацией. В зависимости от условий способ конечные продукты по настоящему изобретению получали или в свободной (нейтральной), или в солевой форме. И свободная форма, и соли этих конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. При необходимости одна форма соединения может быть превращена в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, свободная форма и их соли, могут существовать во многих таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещены в другие части молекул, а химические связи между атомами молекул соответственно перегруппированы. Следует понимать, что все таутомерные формы, поскольку они могут существовать, включены в настоящее изобретение.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "алкил" или "алкилен" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью с конкретным числом атомов углерода. Например, подразумевается, что "C₁-C₁₂-алкил" или "C₁₋₁₂алкил" (или алкилен) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂ алкильные группы; подразумевается, что "C₄-C₁₈-алкил" или "C₄₋₁₈алкил" (или алкилен) включает в себя C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ и C₁₈ алкильные группы. Кроме того, например, "C₁-C₆-алкил" или "C₁₋₆алкил" обозначает алкил, содержащий 1-6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним атомом водорода, который был заменен другой химической группой. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил. При использовании "C₀алкила" или "C₀алкилена", подразумевается обозначение прямой связи.

Подразумевается, что "алкенил" или "алкенилен" включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации с конкретным числом атомов углерода и одной или несколькими, предпочтительно от одной до двух, двойными связями углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что "C₂-C₆-алкенил" или "C₂₋₆алкенил" (или алкенилен) включает в себя C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильные группы. Примеры алкенила включают в себя этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3, пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Подразумевается, что "алкинил" или "алкинилен" включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации с одной или несколькими, предпочтительно от одной до трех, тройными связями углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что "C₂-C₆-алкинил" или "C₂₋₆алкинил" (или алкинилен) включает в себя C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы, такие как этинил, пропирил, бутирил, пентинил и гексинил.

При использовании термина "углеводородная связь" подразумевается, что он включает в себя "алкил", "алкенил" и "алкинил", если не отмечено иное.

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -O-алкильной группе. Например, подразумевается, что "C₁-C₆-алкокси" или "C₁₋₆алкокси" (или алкилокси) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкокси-группы. Примеры алкоксигрупп включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Подобным образом, "алкилтио" или "тиоалкокси" представляет алкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

"Гало" или "галоген" включает в себя фтор, хлор, бром и йод. Подразумевается, что "галогеналкил" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с неразветвленной, так и с неразветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенные 1 или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкила включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила также включают в себя "фторалкил", подразумевается, что он включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы и с неразветвленной, и с разветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенные 1 или несколькими атомами фтора.

"Галогеналкокси" или "галогеналкилокси" представляет собой галогеналкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик.

Например, подразумевается, что "C₁₋₆галогеналкокси" включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ галогеналкоксигруппы. Примеры галогеналкокси включают в себя без ограничения трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Подобным образом, "галогеналкилтио" или "тиогалогеналкокси" представляют собой галогеналкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Например, подразумевается, что "C₃₋₆-циклоалкил" или "C₃₋₆-циклоалкил" включает в себя C₃, C₄, C₅ и C₆ циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение "циклоалкила". Термин "циклоалкенил" относится к циклизированным алкенильным группам. Подразумевается, что C₄₋₆-циклоалкенил включает в себя C₄, C₅ и C₆ циклоалкенильные группы. Примеры циклоалкенильных групп включают в себя без ограничения циклобутенил, цикlopентенил и циклогексенил.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании "карбоцикл", "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, цикlopентил, цикlopентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковыми связями также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не отмечено иное, являются циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, фенил, инданил и тетрагидронафтил. При использовании термина "карбоцикл" подразумевается, что он включает в себя "арил". Кольца с мостиковыми связями возникают, если один или несколько, предпочтительно от одного до трех, атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительными мостиковыми связями являются один или два атома углерода. Отмечено, что мостиковая связь всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Если кольцо с мостиковыми связями, заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать в мостиковой связи.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо является бензольным, конденсированным со вторым кольцом; а второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе при любом атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем изобретении бициклическая карбоциклическая группа может быть замещенной при любом атоме углерода, если полученное соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются без ограничения нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

"Арильные" группы относятся к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородам, включая, например, фенил и нафтил. Арильные фрагменты являются хорошо известными и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 15th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007). "C₆₋₁₀арил" относится к фенилу и нафтилу.

Используемый в настоящем описании термин "бензил" относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен фенильной группой.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "гетероцикл", "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S; и включает в себя любую полициклическую группу, в которой любое из определенных выше гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е. N→O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2).

Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанные в настоящем документе гетероциклические кольца могут быть замещенными при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизирован. Является предпочтительным, что если общее число атомов S и O в гетеро-

цикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле не более 1. При использовании термина "гетероцикл", подразумевается, что он включает в себя гетероарил. Примеры гетероциклов включают в себя без ограничения акридинил, азетидинил, азотинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолотридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатионил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолотридинил, изоксазолил, изоксазолотридинил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолотридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиримидинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолотридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные кольцевые и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Примеры 5-10-членных гетероциклов включают в себя без ограничения пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1H-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолотридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолотридинил, тиазолотридинил, оксазолотридинил, имидазолотридинил и пиразолопиримидинил.

Примеры 5-6-членных гетероциклов включают в себя без ограничения пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включены конденсированное кольцо и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензочетко, каждое конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и включает в себя 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензо, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая гетероциклическая группа может быть замещенной при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Является предпочтительным, что если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле не более 1.

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

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводороды, которые включают в себя по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают в себя без ограничения пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазо-

лил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е. N→O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2).

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

Кольца с мостиковыми связями также включены в определение гетероцикла. Кольцо с мостиковыми связями возникает, если один или несколько, предпочтительно, от одного до трех, атомов (т.е. C, O, N или S) связывают два не смежных атома углерода или азота. Примеры колец с мостиковыми связями включают в себя без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Отмечено, что мостиковые связи всегда превращают моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Если кольцо с мостиковыми связями, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостиковой связи.

Термин "противоион" использовали для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат, или положительно заряженных частиц, таких как натрий (Na⁺), калий (K⁺), аммоний (R_nNH_m⁺, где n=0-4 и m=0-4) и т.п.

Использование в пределах кольцевой структуры пунктирного кольца означает, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

Используемый в настоящем описании термин "защитная группа для аминокруппы" означает любую группу, известную из области органического синтеза для защиты аминокрупп, которая устойчива к действию сложноэфирного восстановителя, двухзамещенного гидразина, R4-M и R7-M, нуклеофила, гидразинового восстановителя, активатора, сильного основания, затрудненного аминного основания и циклизирующего агента. Такие защитные группы для аминокруппы, соответствующие этим критериям, включают в себя группы, перечисленные в Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) и *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), раскрытие которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Примеры защитных групп для аминокруппы включают в себя без ограничения следующее: (1) ацильные типы, такие как формил, трифторацетил, фталил и паратолюлсульфонил; (2) ароматические карбаматные типы, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и замещенные бензилоксикарбонилы, 1-(парабифенил)-1-метилэтоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); (3) алифатические карбаматные типы, такие как трет-бутилоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил; (4) циклические алкилкарбаматные типы, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; (5) алкильные типы, такие как трифенилметил и бензил; (6) триалкилсилан, такой как триметилсилан; (7) тиолсодержащие типы, такие как фенилтиокарбонил и дитиасукциноил; и (8) алкильные типы, такие как трифенилметил, метил и бензил; и замещенные алкильные типы, такие как 2,2,2-трихлорэтил, 2-фенилэтил и трет-бутил; и триалкилсилановые типы, такие как триметилсилан.

Используемый в настоящем описании термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен неводородной группой, при условии, что сохранялись нормальные валентности, и что замещение приводит к стабильному соединению. Используемые в настоящем описании кольцевые двойные связи означают двойные связи, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

В случаях, если соединения по настоящему изобретению содержат атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды при помощи обработки окислителем (например, мСРВА и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, полагают, что все представленные и заявленные атомы азота охватывают как представленный азот, так и его N-оксидное (N→O) производное.

Если любая переменная встречается более одного раза в любой составляющей или формуле для соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-3 R, тогда указанная группа необязательно может быть замещенной вплоть до трех R групп и в каждом случае R независимо выбрана из определения R.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом кольца. Если заместитель представлен без обозначения атома, при котором такой заместитель связан с остатком соединения представленной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Выражение "фармацевтически приемлемый" в настоящем описании используют по отношению к

таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения при контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Используемые в настоящем описании "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, причем исходное соединение модифицировано образованием его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включает в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные не токсичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из не токсичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные не токсичные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетиновая и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Обычно, такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; обычно, предпочтительной является неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей представлены в Allen, Jr., L.V., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), раскрытие которого включено посредством ссылки.

Кроме того, соединения формулы I могут обладать пролекарственными формами. Любое соединение, которое будет превращено *in vivo* с получением биологически активного агента (т.е. соединения формулы I), является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны из области техники. Для примеров таких производных пролекарств см.:

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

Соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, будучи гидролизованнами в организме, с получением соединений формулы I *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводили перорально, поскольку гидролиз во многих случаях возникает преимущественно под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир *per se* является активным, или в таких случаях, если гидролиз возникает в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы I включают в себя C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆алканоилокси-C₁₋₆алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C₁₋₆алкоксикарбонилокси-C₁₋₆алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)метил) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры могут быть получены традиционными способами, известными из области техники.

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

Предусмотрено, что настоящее изобретение включает в себя все изотопы атомов, встречающиеся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают в себя такие атомы, которые обладают одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без огра-

нения, изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. Дейтерий содержит один протон и один нейтрон в своем ядре и его масса в два раза больше, чем у обычного водорода. Дейтерий может быть представлен символами, такими как ^2H или "D". Термин настоящего описания "дейтерированный", сам по себе или используемый для модификации соединения или группы, относится к замене одного или нескольких атома(ов) водорода, который(е) присоединен(ы) к атому(ам) углерода, атомом дейтерия. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C .

Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, с применением подходящего изотопно меченого реагента вместо используемого в других случаях не меченого изотопом реагента. Такие соединения обладают различными возможными применениями, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности возможного фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами, или для отображения связывания соединений по настоящему изобретению с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

Термин "сольват" означает физическую связь соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя, или органического, или неорганического. Эта физическая связь включает в себя водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть способен к выделению, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в правильном расположении и/или в не упорядоченном расположении. Сольват может содержать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает и жидкую фазу, и отделяемые сольваты. Приводимые в качестве примера сольваты включают в себя без ограничения гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации обычно известны из области техники.

Используемые в настоящем описании аббревиатуры определены следующим образом: "1×" - один раз, "2×" - дважды, "3×" - трижды, "°C" - градусы Цельсия, "экв." - эквивалент или эквиваленты, "г" - грамм или граммы, "мг" - миллиграмм или миллиграммы, "л" - литр или литры, "мл" - миллилитр или миллилитры, "мкл" - микролитр или микролитры, "н." - нормальность, "М" - молярный, "ммоль" - миллимоль или миллимоли, "мин" - минута или минуты, "ч" - час или часы, "к.т." - комнатная температура, "Rt" - время удерживания, "атм." - атмосфер, "фунт/кв.дюйм" - фунт на квадратный дюйм, "конц." - концентрат или концентрированный, "водн." - "водный", "нас." или "насыщ." - насыщенный, "ММ" - молекулярная масса, "т.пл." - точка плавления, "МС" или "масс. спектр." - масс-спектрометрия, "ESI" - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, "BP" - высокое разрешение, "HRMS" - масс-спектрометрия высокого разрешения, "LCMS" - жидкостная хроматомасс-спектрометрия, "HPLC" - высокоэффективная жидкостная хроматография, "RP HPLC" - обращенно-фазовая HPLC, "TLC" или "tlc" - тонкослойная хроматография, "ЯМР" - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, "nOe" - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, " ^1H " - протон, " δ " - дельта, "с" - синглет, "д" - дублет, "т" - триплет, "кв" - квартет, "м" - мультиплет, "ушир." - уширенный, "Гц" - Герц и " α ", " β ", "R", "S", "E", "Z" и "э.и." представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту настоящей области техники.

AcOH или HOAc - уксусная кислота;

ACN - ацетонитрил;

Alk - алкил;

AlMe₃ - триметилалюминий;

BBr₃ - трибромид бора;

Bn - бензил;

Boc - трет-бутилоксикарбонил;

Реагент BOR - бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат;

Bu - бутил;

i-Bu - изобутил;

t-Bu - трет-бутил;

t-BuOH - трет-бутанол;

Cbz - карбобензилокси;

CDCl₃ - дейтерохлороформ;

CD₃OD - дейтерометанол;

CH₂Cl₂ - дихлорметан;

CH₃CN - ацетонитрил;

CHCl₃ - хлороформ;

DCM - дихлорметан;

DIEA, DIPEA или диизопропилэтиламин - основание Хунига;

DMF - диметилформамид;

DMSO - диметилсульфоксид;
 Et - этил;
 Et₃N или TEA - триэтиламин;
 Et₂O - диэтиловый эфир;
 EtOAc - этилацетат;
 EtOH - этанол;
 HCl - хлористоводородная кислота;
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 K₂CO₃ - карбонат калия;
 K₂HPO₄ - гидрофосфат калия;
 LCMS - жидкостная хроматография масс-спектрометрия;
 LiHMDS - бис-(триметилсилил)амид лития;
 LG - уходящая группа;
 Me - метил;
 MeOH - метанол;
 MgSO₄ - сульфат магния;
 MsOH или MSA - метилсульфоновая кислота;
 NaCl - хлорид натрия;
 Na₂CO₃ - карбонат натрия;
 NaHCO₃ - бикарбонат натрия;
 NaOH - гидроксид натрия;
 Na₂SO₄ - сульфат натрия;
 NH₃ - аммиак;
 NH₄Cl - хлорид аммония;
 NH₄OAc - ацетат аммония;
 Pd(OAc)₂ - ацетат палладия(II);
 Pd(PPh₃)₄ - тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0);
 PG - защитная группа;
 Ph - фенил;
 Pr - пропил;
 i-Pr - изопропил;
 i-PrOH или IPA - изопропанол;
 Rt - время удержания;
 SiO₂ - диоксид кремния;
 SFC - сверхкритическая жидкостная хроматография;
 TEA - триэтиламин;
 TFA - трифторуксусная кислота;
 TFAA - трифторуксусный ангидрид;
 THF - тетрагидрофуран;
 TiCl₄ - тетрахлорид титана;
 T₃P - циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты.

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными из области органического синтеза, или при помощи их вариантов, как отмечено специалистами области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже. Реакции проводили в растворителе или в смеси растворителей, подходящих для реагентов и материалов, используемых и подходящих для осуществляемых превращений. Специалистам области органической химии будет понятно, что такие функциональные группы, присутствующие в молекуле, должны соответствовать предлагаемым превращениям. Иногда будет требоваться оценка модификации порядка стадий синтеза или выбора одной конкретной схемы способа относительно другой для получения необходимого соединения по настоящему изобретению.

Новые соединения по настоящему изобретению могут быть получены с применением реакций и способов, описанных в настоящем разделе. Также, при описании описанных ниже способов синтеза будет понятно, что все предложенные условия реакций, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, длительность эксперимента и способы обработки, выбраны как условия, стандартные для такой реакции, которые будут легко определены специалистом настоящей области техники. Ограничения в заместителях, которые соответствуют реакционным условиям, будут легко очевидны специалисту настоящей области техники, и тогда следует использовать альтернативные способы.

Синтез.

Соединения формулы I могут быть получены типичными способами, описанными в следующих схемах и демонстрационных примерах, а также релевантными опубликованными в литературе способами, которые использовались специалистом настоящей области техники. Типичные реагенты и способы для этих реакций представлены далее и в демонстрационных примерах. Введение и снятие защитных

групп в способах ниже может быть проведено способами, обычно известными из области техники (см., например, Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007)). Общие способы органического синтеза и преобразования функциональной группы представлены в: Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), и в ссылках.

Поскольку специалист настоящей области техники будет способен понимать, что пиридон в молекуле может таутомеризировать к своим кето- и енольным формам, как показано в следующем уравнении, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 определены выше, предусматривается, что настоящее раскрытие охватывает все возможные таутомеры, даже если на структуре показан только один из них.



Описание аналитических способов LCMS.

Способ А: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ACN:вода с 10 mM NH_4OAc ; подвижная фаза В: 95:5 ACN:вода с 10 mM NH_4OAc ; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

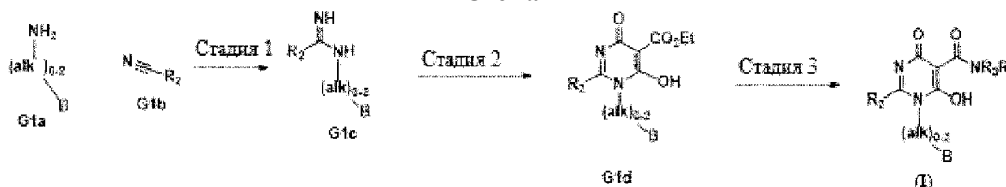
Способ В: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ACN:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ACN:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

Способ С: колонка: PHENOMENEX® Luna 3 мкм C18 (2,0×30 мм); подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 2 мин, затем выдерживание в течение 1 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

Способ D: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: ACN с 0,1% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 98% В; поток: 0,8 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

Основные схемы.

Схема 1



На стадии 1 описано получение соединений формулы G1c из соединения формулы G1a ацилированием нитрилами формулы G1b в присутствии кислоты Льюиса (как AlMe_3 или TMSOTf). Предпочтительными растворителями являются апротонные растворители (такие как толуол и т.п.).

На стадии 2 описано получение пиримидиновых соединений формулы G1d из соединений формулы G1c конденсацией с триэтилметантрикарбоксилатом с или без основания. Предпочтительными растворителями являются апротонные растворители (такие как толуол и ксилолы). Предпочтительными основаниями являются третичные амины (такие как TEA, DIEA и т.п.) и алкоксиды щелочных металлов (такие как этилат натрия и т.п.). Конденсация также может быть выполнена с TMSCl в предпочтительных растворителях, таких как 1,2-дихлорэтан.

На стадии 3 описано получение соединений формулы (I) превращением сложного эфира соединений формулы G1d в амид (NR_3R_4). Превращение соединений формулы G1d в соединения формулы (I) может быть выполнено из амина (NR_3R_4) в присутствии кислоты Льюиса (например, AlMe_3 или $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$) с или без добавления связующего вещества (например, HOAt) в растворителях, таких как толуол.

IV. Биология.

Рецептор APJ был открыт в 1993 году как орфанный рецептор, сопряженный с G-белком (GPCR), и впоследствии выяснили, что он распознает пептид апелин как свой эндогенный лиганд. Он принадлежит классу A GPCR и характеризуется классической структурой из 7 трансмембранных доменов, демонстрируя наибольшую гомологию последовательностей по отношению к рецептору ангиотензина AT1 (для обзора см. Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3): 331-342 (2010)). APJ экспрессируется в широком ряде периферических тканей и ЦНС, а также характеризуется относительно высокой экспрессией в плаценте,

миокарде, сосудистых эндотелиальных клетках, клетках гладкой мускулатуры, а также в сердечных миоцитах (Kleinz, J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2): 198-211(2005)). Пептид апелин изначально был идентифицирован в желудочном соке крупного рогатого скота и остается до настоящего времени единственным известным эндогенным лигандом и агонистом рецептора APJ (Tatemoto, K. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 255: 471-476 (1998)). Экспрессия в тканях гена апелина полностью отражает паттерн экспрессии APJ и, как теоретически допускают, действует аутокринным или паракринным путем, что часто иллюстрируется упоминанием "системы апелин-APJ". Ген апелин кодирует пептид-предшественник из 77 аминокислот, который расщепляется с образованием зрелого секретируемого пептида, подвергающегося дополнительному протеолитическому расщеплению с образованием более коротких С-концевых фрагментов. Апелин-36, -17 и -13 представляют собой основные активные формы, при этом пироглутаматированная форма апелина-13 является наиболее стабильной и наиболее распространенной формой, присутствующей в сердечной ткани (Maguire, J.J. et al., *Hypertension*, 54(3): 598-604 (2009)). Апелин обладает очень коротким периодом полувыведения в циркуляции, который, по оценкам, составляет менее 5 мин (Jarr, A.G. et al., *Circulation*, 121(16): 1818-1827 (2010)).

Активация рецептора APJ, как известно, ингибирует стимулированные форсколином уровни циклической AMP (сAMP) чувствительным к коклюшному токсину путем, что указывает на связь с белками Gi. Сообщали, что аффинность связывания апелина и значения EC₅₀ в анализе сAMP находятся в субнанолярном диапазоне (для обзора см. Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3): 331-342 (2010)). В дополнение к ингибированию сAMP активация рецептора APJ также приводит к рекрутированию β-аррестина, интернализации рецептора и активации внеклеточно регулируемых киназ (ERK) (для обзора см. Kleinz, J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2): 198-211 (2005)). Какие из этих сигнальных механизмов способствуют модуляции нижележащих физиологических эффектов апелина, в настоящее время неясно. Было показано, что рецептор APJ взаимодействует с рецептором AT1. Принимая во внимание, что апелин не связывается с AT1, а ангиотензин II не связывается с APJ, теоретически допускают, что некоторые физиологические действия апелина опосредуются, по меньшей мере частично, функциональным антагонизмом пути рецептора ангиотензина II и AT1 (Chun, A.J. et al., *J. Clin. Invest.*, 118(10): 3343-3354 (2008)).

Также желательно и предпочтительно найти соединения, обладающие выгодными и улучшенными характеристиками по сравнению с известными средствами для лечения HF, в одной или нескольких следующих категориях, которые приведены в качестве примеров, а не для ограничения: (a) фармакокинетические свойства, в том числе пероральная биодоступность, период полувыведения и выведение; (b) фармацевтические свойства; (c) требования дозировки; (d) факторы, которые снижают характеристики падения концентрации лекарственного средства в крови; (e) факторы, которые повышают концентрацию активного лекарственного средства на рецепторе; (f) факторы, которые снижают возможность взаимодействий между клиническими лекарственными средствами; (g) факторы, которые снижают потенциал неблагоприятных побочных эффектов, в том числе селективность в отношении других биологических мишеней; и (h) улучшенный терапевтический индекс.

Используемый в настоящем документе термин "больной" охватывает все виды млекопитающих.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к любому человеческому или отличному от человеческого организму, для которого потенциально может быть полезно лечение агонистом APJ. Типичные субъекты включают в себя людей любого возраста с факторами риска сердечной недостаточности и ее последствия, стенокардии, ишемии, сердечной ишемии, инфаркта миокарда, реперфузионного повреждения, ангиопластического рестеноза, гипертензии, сосудистых осложнений сахарного диабета, ожирения или эндотоксемии, инсульта, а также атеросклероза, болезни коронарных артерий, острого коронарного синдрома и/или дислипидемии.

Используемый в настоящем документе термин "процесс лечения" или "лечение" означает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и предусматривает (a) ингибирование болезненного состояния, т.е. задерживание его развития; и/или (b) облегчение болезненного состояния, т.е. обеспечение регрессии болезненного состояния.

Используемый в настоящем документе термин "профилактика" или "предупреждение" означает профилактическое лечение субклинического болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, направленное на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния. Больных отбирают для профилактической терапии на основании факторов, которые, как известно, увеличивают риск возникновения клинического болезненного состояния по сравнению с общей популяцией. "Профилактические" терапевтические средства могут быть разделены на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичную профилактику определяют как лечение у субъекта, у которого еще не выявляли клиническое болезненное состояние, тогда как вторичную профилактику определяют как предупреждение повторного проявления того же или подобного клинического болезненного состояния.

Используемый в настоящем документе термин "снижение риска" охватывает терапевтические средства, которые снижают частоту развития клинического болезненного состояния. Таким образом, терапевтические средства первичной и вторичной профилактики являются примерами снижения риска.

Термин "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество соединения в соот-

ветствии с настоящим изобретением, которое является эффективным при введении отдельно или в комбинации для модулирования APJ и/или для предупреждения или лечения нарушений, перечисляемых в настоящем документе. При использовании в комбинации термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые дают в результате профилактический или терапевтический эффект при введении в комбинации, последовательно или одновременно.

А. Методы анализов.

Анализ накопления внутриклеточной cAMP.

Использовали клетки НЕК293, стабильно экспрессирующие человеческий рецептор APJ, для оценки активности соединений. Культивируемые клетки отсоединяли и повторно суспендировали в буфере для анализа cAMP методом гомогенной разрешенной во времени флуоресценции (HTRF) (№ по каталогу Cisbio 62AM4PEJ). Анализ выполняли в 384-луночных аналитических планшетах (№ по каталогу Perkin-Elmer 6008289) в соответствии с протоколом анализа, предоставленным изготовителем. Серийные разбавления соединения вместе с буфером для анализа, содержащим 0,2 нМ IBMX и 2 мкМ форсколина, добавляли в каждую лунку, содержащую 5000 клеток, и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли реагент cAMP D2 в буфер для лизиса, а затем антитело EuK (№ по каталогу Cisbio 62AM4PEJ) и инкубировали в течение 60 мин. Измеряли интенсивность испускаемой флуоресценции с использованием флуорометра. Вычисляли концентрацию внутриклеточной cAMP (стимулируемое соединением ингибирование опосредованного форсколином продуцирование cAMP) путем экстраполяции от стандартной кривой с использованием известных концентраций cAMP. Значения EC₅₀ получали путем подгонки данных согласно сигмоидальной кривой концентрация-ответ с переменным наклоном. Максимальное достигаемое ингибирование индуцированных форсколином уровней cAMP (Y_{max}) для каждого соединения выражали как относительный процент ингибирования, достигнутый с использованием пептида пиролутаматированного апелина-13 ((Pyl)апелина-13), который принимали за 100%.

Соединения раскрываемых ниже примеров тестировали в *in vitro* анализах APJ, описанных выше, и обнаружили наличие активности в отношении человеческого APJ, подавляющего накопление циклической AMP (hcAMP). Значение EC₅₀ каждого соединения представлено в конце описания примера.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением обладают активностью агонистов рецептора APJ и, поэтому, могут быть использованы в лечении заболеваний, ассоциированных с активностью APJ. Следовательно, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения ряда состояний и нарушений, в том числе без ограничения для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования сердечной недостаточности, болезни коронарных артерий, болезни периферических сосудов, атеросклероза, сахарного диабета, метаболического синдрома и его последствия, гипертензии, легочной гипертензии, нарушений мозгового кровообращения, предсердной фибрилляции, стенокардии, ишемии, инсульта, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, реперфузионного повреждения, ангиопластического рестеноза, сосудистых осложнений сахарного диабета и ожирения.

Биологическая активность иллюстрируемых соединений в соответствии с настоящим изобретением, определяемая с помощью описанного выше анализа, показана в конце каждого примера. Диапазоны эффективных концентраций EC₅₀ APJ в отношении cAMP являются следующими: A = 0,01-10 нМ; B = 10,01-100 нМ; C = 100,01-300 нМ.

V. Фармацевтические композиции, составы и комбинации.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены для любых применений, описываемых в настоящем документе, любыми подходящими средствами, например, перорально, такими как таблетки, капсулы (каждая из которых включает в себя составы замедленного высвобождения или отсроченного высвобождения), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии (в том числе наносуспензии, микросуспензии, высушенные распылением дисперсии), сиропы и эмульсии; подязычно; буккально; парентерально, такими как подкожная, внутривенная, внутримышечная или интратеральная инъекция, или методика инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, в том числе введением в слизистые оболочки носа, такими как ингаляционное распыление; местно, такими как в форме крема или мази; или ректально, такими как в форме суппозитория. Их можно вводить отдельно, но, как правило, вводят с фармацевтическим носителем, выбранным на основании выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, включающую в себя соединение в соответствии с настоящим изобретением в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, общепринятым в данной области для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим, в том числе, например, к вспомогательному средству, формирующему средству или носителю, таким как разбавители, консерванты, наполнители, регулирующие сыпучесть средства, разрыхлители, увлажняющие средства, эмульгаторы, суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы, отдушки, противобактериальные средства, противогрибковые средства, смазывающие средства и диспергирующие средства, в зависимости от способа введения и дозированных форм.

Фармацевтически приемлемые носители составляют согласно ряду факторов, хорошо известных рядовым специалистам в данной области. Они включают в себя без ограничения тип и природу активного средства, подлежащего составлению; субъекта, которому вводят содержащую средство композицию; предполагаемого пути введения композиции и целевого терапевтического назначения. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также ряд твердых и полутвердых дозированных форм. Такие носители могут включать в себя множество различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, при этом такие дополнительные ингредиенты включают в состав по ряду причин, например, для стабилизации активного средства, в качестве связующих и т.д., что хорошо известно рядовым специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, предусматриваемых при их выборе, находятся в ряде легкодоступных источников, таких как, например, Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012).

Режим дозировки для соединений в соответствии с настоящим изобретением, конечно, будет варьировать в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства, а также способ и путь его введения; виды, возраст, пол, состояние здоровья, медицинское состояние и масса реципиента; природа и степень выраженности симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь введения, почечная и печеночная функция пациента, а также желаемый эффект.

В качестве общего руководства, суточная пероральная дозировка каждого активного ингредиента при использовании для указанных эффектов будет варьировать от приблизительно 0,001 до приблизительно 5000 мг в сутки, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 1000 мг в сутки и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 250 мг в сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут варьировать от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг/мин при инфузии с постоянной скоростью. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены одной суточной дозой, или общая суточная дозировка может быть введена поделенной на дозы за два, три или четыре раза в сутки.

Соединения, как правило, вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, наполнителями или носителями (совместно называемыми в настоящем документе фармацевтическими носителями), соответствующим образом выбранными в отношении предполагаемой формы введения, например, пероральные таблетки, капсулы, эликсиры и сиропы, и с учетом традиционной фармацевтической практики.

Дозированные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 2000 мг активного ингредиента на единицу дозировки. В таких фармацевтических композициях активный ингредиент, как правило, будет присутствовать в количестве приблизительно 0,1-95% по массе от общей массы композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением (250 мг), лактозу (75 мг) и магния стеарат (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 мэш и пакуют в желатиновую капсулу № 1.

Типичный инъекционный препарат получают путем помещения в стерильных условиях по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением (250 мг) во флакон, сушки вымораживанием в стерильных условиях и закупоривания. При применении содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора с получением инъекционного препарата.

В объеме настоящего изобретения предусматриваются фармацевтические композиции, включающие в себя в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением, отдельно или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы отдельно, в комбинации с другими соединениями в соответствии с настоящим изобретением или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, например, со средствами, используемыми в лечении сердечной недостаточности, или другим фармацевтически активным материалом.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в комбинации с другими агонистами APJ или с одним или несколькими другими подходящими терапевтическими средствами, применимыми в лечении вышеупомянутых нарушений, в том числе со средствами для лечения сердечной недостаточности, противогипертоническими средствами, противоатеросклеротическими средствами, противодислипидемическими средствами, противодиабетическими средствами, противогипергликемическими средствами, противогиперинсулинемическими средствами, противотромбозными средствами, противоретинопатическими средствами, противонейропатическими средствами, противонефропатическими средствами, противоишемическими средствами, средствами против ожирения, противогиперлипидемическими средствами, противогипертриглицеридемическими средствами, противогиперхолестеринемическими средствами, противорестеноитическими средствами, противопанкреатическими средствами, средствами для снижения содержания липидов, анорексигенными средствами, улучшающими память средствами, средствами против деменции, средствами, стимулирующими когнитивную деятель-

ность, подавляющими аппетит средствами и средствами для лечения заболевания периферических артерий.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в комбинации с дополнительным терапевтическим средством(ами), выбранным из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, из следующих терапевтических средств, в лечении сердечной недостаточности и болезни коронарных артерий: ингибиторы АСЕ, β -блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидного рецептора, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецептора ангиотензина II, нитраты, дигиталисные соединения, инотропные средства и агонисты β -рецептора, противогиперлипидемические средства, снижающие содержание HDL в плазме средства, противогиперхолестеринемические средства, ингибиторы биосинтеза холестерина (такие как ингибиторы HMG CoA редуктазы), агонист LXR, пробукол, ралоксифен, никотиновая кислота, ниацинамид, ингибиторы абсорбции холестерина, секвестранты желчных кислот (такие как анионообменные смолы или четвертичные амины (например, холестирамин или колестипол)), индукторы рецептора липопротеинов низкой плотности, клофибрат, фенофибрат, бензофибрат, ципофибрат, гемфибрат, витамин B₆, витамин B₁₂, антиоксидантные витамины, средства против сахарного диабета, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антагонисты фибриногенного рецептора, аспирин и производные фиброевой кислоты.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, из следующих противодиабетических средств в зависимости от желаемой целевой терапии. Исследования указывают на то, что модулирование сахарного диабета и гиперлипидемии может быть дополнительно улучшено за счет добавления в терапевтический режим второго средства. Примеры противодиабетических средств включают в себя без ограничения сульфонилмочевины (такие как хлорпропамид, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, глибурид, гликлазид, глиназ, глимепирид и глипизид), бигуаниды (такие как метформин), тиазолидиндионы (такие как циглитазон, пиоглитазон, троглитазон и розиглитазон) и родственные сенситизаторы инсулина, такие как селективные и неселективные активаторы PPAR α , PPAR β и PPAR γ ; дегидроэпиандростерон (также называемый DHEA или конъюгированные с ним сульфаты сложного эфира, DHEA-SO₄); антиглюкокортикоиды; ингибиторы TNF α ; ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP4) (такой как ситаглиптин, саксаглиптин), агонисты GLP-1 или аналоги (такие как эксенатид), ингибиторы α -глюкозидазы (такие как акарбоза, миглитол и воглибоз), прамлинтид (синтетический аналог человеческого гормона амилина), другие стимуляторы секреции инсулина (такие как репаглинид, гликвидон и натеглинид), инсулин, а также терапевтические средства, обсуждаемые выше для лечения сердечной недостаточности и атеросклероза.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, из следующих средств против ожирения, выбранных из фенилпропаноламин, фентермин, диэтилпропион, мазиндол, фенфлурамин, дексфенфлурамин, фентирамин, средства агонисты β_3 -адренергического рецептора; сибутрамин, ингибиторы желудочно-кишечной липазы (такие как орлистат) и липтины. Другие средства, используемые в лечении ожирения или связанных с ожирением нарушений, включают в себя нейрпептид Y, энтеростатин, холецистокин, бомбезин, амилин, рецепторы гистамина H₃, модуляторы рецептора допамина D₂, меланоцитостимулирующий гормон, фактор высвобождения кортикотропина, галанин и гамма-аминомасляную кислоту (GABA).

Вышеупомянутые другие терапевтические средства при применении в комбинации с соединениями в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы, например, в количествах, указанных в Physicians' Desk Reference, а также в указанных выше патентах или иным образом определены специалистом в данной области.

В частности, при обеспечении в виде одной единицы дозировки существует потенциальная возможность химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине при объединении соединения в соответствии с настоящим изобретением и второго терапевтического средства в одну единицу дозировки их составляют так, что, хотя активные ингредиенты и объединены в одну единицу дозирования, физический контакт между активными ингредиентами минимизирован (то есть снижен). Например, один активный ингредиент может быть покрыт энтеросолюбильной оболочкой. С помощью покрытия энтеросолюбильной оболочкой одного из активных ингредиентов можно не только минимизировать контакт между объединенными активными ингредиентами, но также можно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте так, что один из этих компонентов не будет высвобождаться в желудке, а скорее будет высвобождаться в кишечнике. Один из активных ингредиентов также может быть покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение в желудочно-кишечном тракте, а также служит для минимизации физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент замедленного высвобождения может быть, в качестве дополнения, покрыт энтеросолюбильной оболочкой так, что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход предусматривает составление комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером замедленного и/или кишечного

высвобождения, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) низкой степени вязкости или другими подходящими материалами, известными в уровне техники, для дополнительного отделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера взаимодействию с другим компонентом.

Эти, а также другие пути минимизации контакта между компонентами комбинированных продуктов в соответствии с настоящим изобретением, либо вводимых в одной дозированной форме, либо вводимых в отдельных формах, но в одно и то же время одним и тем же способом, будут очевидны специалистам в данной области при прочтении настоящего раскрытия.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Термин "введенный в комбинации" или "комбинированная терапия" означает, что соединение в соответствии с настоящим изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят одновременно млекопитающему, подлежащему лечению. При введении в комбинации каждый компонент может быть введен в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также применимы в качестве стандартных или эталонных соединений, например, как стандарт качества или контроль, в тестах или анализах, предусматривающих активность рецептора APJ и апелина. Такие соединения могут быть представлены в коммерческих наборах, например, для применения в фармацевтическом исследовании, предусматривающем активность в отношении APJ и апелина или активность против сердечной недостаточности. Например, соединение в соответствии с настоящим изобретением может быть использовано в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это могло бы гарантировать экспериментатору надлежащее выполнение анализа и обеспечило бы основание для сравнения, особенно, если тестируемое соединение было производным эталонного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения в соответствии с настоящим изобретением могли бы использоваться для тестирования их эффективности.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть использованы в диагностических анализах, предусматривающих APJ и апелин.

Настоящее изобретение также охватывает изделие. Используемый в настоящем документе термин "изделие" предусматривает без ограничения наборы и упаковки. Изделие в соответствии с настоящим изобретением содержит (а) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, помещенную внутрь первого контейнера, при этом такая композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение в соответствии с настоящим изобретением или его форму фармацевтически приемлемой соли; и (с) листок-вкладыш, в котором указано, что эта фармацевтическая композиция может быть использована для лечения множества заболеваний или нарушений, ассоциированных с APJ и апелином (определенных ранее). Согласно другому варианту осуществления в листке-вкладыше указано, что фармацевтическая композиция может применяться в комбинации (определенной ранее) со вторым терапевтическим средством для лечения множества заболеваний или нарушений, ассоциированных с APJ и апелином. Изделие также может содержать (d) второй контейнер, при этом компоненты (а) и (b) помещены внутрь второго контейнера, и компонент (с) помещен внутри или снаружи второго контейнера. Фраза "помещенный внутри первого и второго контейнеров" означает, что соответствующий контейнер содержит препарат в себе.

Первый контейнер является вместилищем для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для производства, хранения, транспортировки и/или розничной/оптовой продажи. Первый контейнер предназначен для содержания бутылки, сосуда, пузырька, флакона, шприца, тюбика (например, для препарата в форме крема) или любого другого контейнера, используемого для производства, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер является контейнером, используемым для хранения первого контейнера и необязательно листка-вкладыша. Примеры второго контейнера включают в себя без ограничения коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, пакеты, мешки (например, бумажные или пластиковые мешки), мешочки и сумки. Листок-вкладыш может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью клейкой ленты, клея, скобки или другого способа прикрепления или может оставаться внутри второго контейнера без какого-либо физического средства крепления к первому контейнеру. В качестве альтернативы, листок-вкладыш располагается на внешней стороне второго контейнера. В случаях размещения на внешней стороне второго контейнера предпочтительно, чтобы листок-вкладыш был физически прикреплен с помощью клейкой ленты, клея, скобки или другого способа прикрепления. В качестве альтернативы, он может прилежать к внешней стороне второго контейнера или касаться ее, не являясь физически прикрепленным.

Листок-вкладыш является этикеткой, биркой, ярлыком и т.п., в которых приведена информация, относящаяся к фармацевтической композиции, размещенной внутри первого контейнера. Приведенная информация обычно определяется контрольным органом, управляющим территорией, на которой изде-

лие продается (например, Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки). Предпочтительно в листке-вкладыше, в частности, излагаются показания, для применения по которым данная фармацевтическая композиция одобрена. Листок-вкладыш может быть изготовлен из любого материала, с которого человек может прочесть информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно листок-вкладыш является подходящим для печати материалом (например, бумагой, пластиком, картоном, фольгой, самоклеющейся бумагой или пластиком и т.п.), на котором приведена необходимая информация (например, напечатана или нанесена).

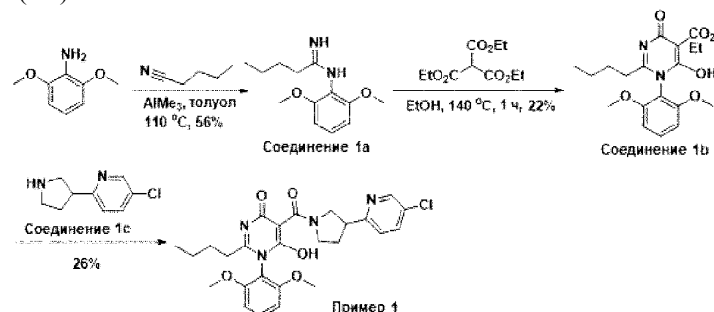
Другие признаки настоящего изобретения станут очевидными из следующих описаний типичных вариантов осуществления, которые приведены с целью иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены для его ограничения.

VI. Примеры.

Последующие примеры предложены в качестве иллюстративных, как частичный объем и конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Если не указано иное, то сокращения и химические символы характеризуются своими обычными и общепотребительными значениями. Если не указано иное, то описанные в настоящем документе соединения получают, выделяют и охарактеризовывают с использованием схем и других способов, раскрытых в настоящем документе, или могут быть получены с их использованием.

Пример 1.

2-Бутил-5-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он



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

К раствору пентаннитрила (310 мг, 3,7 ммоль) и 2-метокси-6-метиланилина (518 мг, 3,40 ммоль) в толуоле (13 мл) при к.т. добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (1,7 мл, 3,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора виннокислого калия-натрия (5 мл) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в гексанах с 0,5% Et₃N с получением соединения 1a (450 мг, 56%) в виде коричневого масла. LCMS (способ D) время удерживания = 0,65 мин, m/z = 237,1 (M+H).

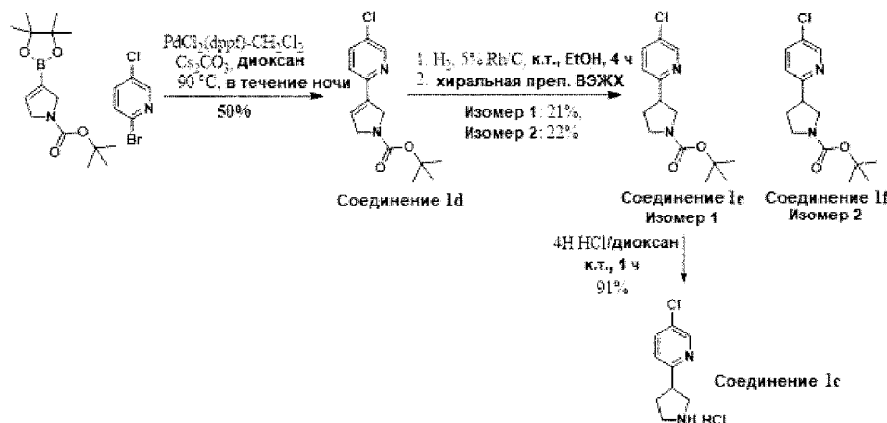
¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,88 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,51 (с, J=8,3 Гц, 2H), 4,68-3,89 (м, 2H), 3,71 (с, 6H), 2,33 (ушир. с, 2H), 1,84-1,52 (м, 2H), 1,49-1,24 (м, 2H), 0,89 (ушир. с, 3H).

Соединение 1b. Этил-2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат.

Смесь соединения 1a (500 мг, 2,1 ммоль) и триэтилметантрикарбоксилата (590 мг, 2,5 ммоль) в толуоле (12 мл) нагревали при 140°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в DCM с получением соединения 1b (170 мг, 22%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (способ D) время удерживания=0,87 мин, m/z=377,3 (M+H).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,39 (т, J=8,5 Гц, 1H), 6,65 (с, J=8,6 Гц, 2H), 4,40 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,78 (с, 6H), 2,49-2,18 (м, 2H), 1,70-1,53 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,29-1,12 (м, 2H), 0,79 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Соединение 1с. 5-Хлор-2-(пирролидин-3-ил)пиридин.



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

Смесь трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата (коммерчески доступного, 106 мг, 0,360 ммоль), 2-бром-5-хлорпиридина (76 мг, 0,40 ммоль), карбоната цезия (350 мг, 1,10 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (18 мг, 0,022 ммоль) в диоксане (2,4 мл) и воде (0,5 мл) дегазировали и нагревали при 90°C в течение 14 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане с получением соединения 1d (50 мг, 0,18 ммоль, выход 50%) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,62-8,41 (м, 1H), 7,82-7,57 (м, 1H), 7,40-7,16 (м, 1H), 6,60-6,32 (м, 1H), 4,60-4,49 (м, 2H), 4,41-4,27 (м, 2H), 1,52-1,45 (м, 9H).

Соединения 1e и 1f. трет-Бутил-3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

Смесь соединения 1d (530 мг, 1,90 ммоль) и 5% Rh/C (390 мг, 0,190 ммоль) в EtOH (8 мл) перемешивали в атмосфере водорода (из баллона) в течение 4 ч. Смесь фильтровали через Celite и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, а затем методом хиральной SFC препаративной HPLC (колонок: Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/0,1% DEA/90% CO_2 ; характеристики потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны: 220 нм) с получением соединения 1e (называемого Изомером 1, 110 мг, выход 21%) с временем удерживания пика 1=11,87 и соединения 1f (называемого Изомером 2, 118 мг, выход 22%) с временем удерживания пика 2=13,24 (Chiralpak IC, 4,6×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/0,1% DEA/90% CO_2 ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны: 220 нм).

LCMS (способ B) R_t =0,96 мин, m/z =283,2 (M+H).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,52 (с, J =2,2 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,14 (с, J =8,4 Гц, 1H), 3,97-3,29 (м, 5H), 2,34-2,05 (м, 2H), 1,50-1,44 (м, 9H).

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

Соединение 1e (110 мг, 0,38 ммоль) и 4н. HCl в диоксане (1,0 мл, 4,0 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром, и собирали твердое вещество путем фильтрования с получением соединения 1с (89 мг, 0,35 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества. LCMS (способ B) R_t =0,47 мин, m/z =183,1 (M+H).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,79 (с, J =2,5 Гц, 1H), 7,24-6,97 (м, 1H), 6,83-6,56 (м, 1H), 3,01 (с, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,54 (ушир. с, 2H), 1,85-1,57 (м, 1H), 1,53-1,14 (м, 1H).

Пример 1. 2-Бутил-5-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он.

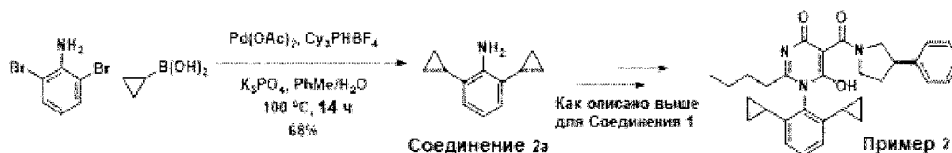
Смесь соединения 1b (15 мг, 0,040 ммоль), соединения 1с (10 мг, 0,040 ммоль) и DIEA (0,021 мл, 0,12 ммоль) растворяли в EtOH (0,5 мл) и нагревали при 160°C в течение 1,5 ч. Пример 1 выделяли методом препаративной HPLC (5,3 мг, 10 мкмоль, выход 26%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,55 (ушир. с, 1H), 7,92-7,77 (м, 1H), 7,52-7,27 (м, 2H), 6,83 (ушир. с, 2H), 3,99-3,45 (м, 5H), 2,51 (ушир. с, 6H), 2,22 (ушир. с, 4H), 1,42 (ушир. с, 2H), 1,22-1,10 (м, 2H), 0,70 (с, J =6,3 Гц, 3H).

LCMS время удерживания=0,78 мин, (M+H) $^+$ =513,3. (ВЕН C18, 1,5×50 мм, скорость потока 2 мл/мин, градиент 2-98% ACN/вода/0,2% TFA в течение 1 мин). Значения EC_{50} в отношении APJ cAMP человека - диапазон концентраций А.

Пример 2.

(R)-2-Бутил-1-(2,6-дициклопропилфенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он



Пример 2а. 2,6-Дициклопропиланилин.

Смесь 2,6-диброманилина (0,50 г, 2,0 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,70 г, 8,0 ммоль), фосфата калия (1,7 г, 8,0 ммоль) и трициклогексилфосфина (0,11 г, 0,40 ммоль) в толуоле (5 мл) и воде (2 мл) дегазировали азотом, а затем добавляли ацетат палладия (0,12 г, 0,52 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, добавляли этилацетат, полученную смесь промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc в гексане с получением соединения 2а (240 мг, 68%) в виде желтого масла. LCMS (способ D) время удерживания=0,80 мин, m/z=174,2 (M+H).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,84 (с, J=7,7 Гц, 2H), 6,71-6,62 (м, 1H), 1,82 (тт, J=8,3, 5,4 Гц, 2H), 0,99-0,91 (м, 4H), 0,64-0,53 (м, 4H).

Пример 2. (R)-2-Бутил-1-(2,6-дициклопропилфенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он.

Пример 2 получали из соединения 2а, следуя методике, сходной с описанной для соединения 1, в виде прозрачного масла (выход 39%).

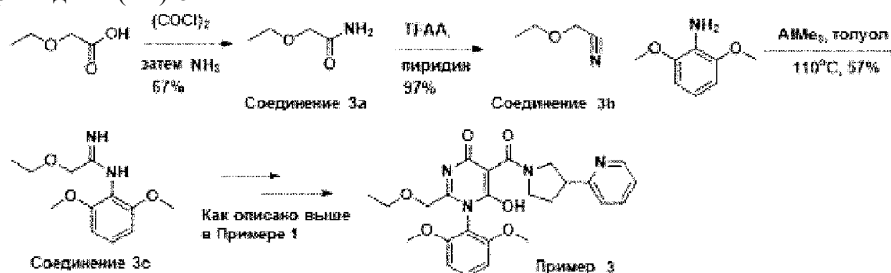
LCMS (способ A) время удерживания=1,05 мин, m/z=498,2 (M+H).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,37-7,11 (м, 6H), 6,80 (с, J=7,3 Гц, 2H), 3,95-3,22 (м, 4H), 2,39-2,24 (м, 3H), 2,08-1,92 (м, 1H), 1,72 (ушир. с, 3H), 1,43 (ушир. с, 2H), 1,31-1,17 (м, 3H), 0,91-0,57 (м, 11H).

Эффективность в отношении APJ cAMP человека - диапазон концентраций A.

Пример 3.

1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он



Соединение 3а. 2-Этоксияцетамид.

К перемешанному раствору 2-этоксияуксусной кислоты (1,5 г, 14 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (8,65 мл, 17,3 ммоль), а затем DMF (2 капли). Охлаждение удаляли, и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и растворяли в DCM (20 мл). Осторожно добавляли аммиак (20,6 мл, 144 ммоль) (7M в MeOH), и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растворяли в DCM, фильтровали и промывали DCM. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 3а (1,0 г, 67%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,51 (ушир. с, 1H), 5,46 (ушир. с, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,59 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение 3б. 2-Этоксияцетонитрил.

К перемешанному раствору соединения 3а (1,0 г, 9,7 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли пиридин (1,57 мл, 19,4 ммоль), а затем TFAA (6,85 мл, 48,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. К реакционной смеси осторожно добавляли водный раствор NaHCO₃ до достижения pH 8. Реакционную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (2×). Объединенные органические слои промывали 1н. HCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением соединения 3б (0,80 г, 97%) в виде желтой жидкости.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,24 (с, 2H), 3,66 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 1,27 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 3с. N-(2,6-Диметоксифенил)-2-этоксияцетимидамид.

К раствору 2,6-диметоксанилина (1,2 г, 7,8 ммоль) и соединения 3б (0,80 г, 9,4 ммоль) в толуоле (10 мл) при охлаждении на бане со льдом по каплям добавляли триметилалюминий (2 M в толуоле, 4,70 мл, 9,40 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали при указанной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и распределяли между насыщенным раствором виннокислого калия-натрия и EtOAc. Органическую фазу разделяли, су-

шили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток наносили на колонку с силикагелем (120 г) и элюировали 0-20% 20% MeOH/DCM в 0,5% TEA/DCM с получением соединения 3с (1,1 г, 57%) в виде коричневой жидкости. MS $m/z=239,0$ (M+H).

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,01 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,62 (с, $J=7,7$ Гц, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,88 (ушир. с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,82 (с, 6H), 3,62-3,73 (м, 2H), 1,19-1,33 (м, 3H).

Пример 3.

Пример 3 получали из соединения 3с, следуя методике, сходной с описанной для примера 1, в виде бесцветной пленки (1,2 мг, 1%).

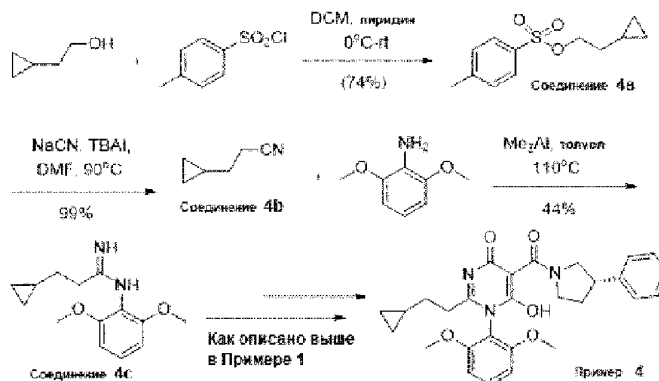
LCMS (способ А) время удерживания=1,15 мин, $m/z=505,9$ (M+H).

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (с, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,78 (с, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,81 (с, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,80 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,76 (с, 6H), 3,33 (кв, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,01 (т, $J=6,7$ Гц, 3H).

Эффективность в отношении APJ cAMP человека - диапазон концентраций А.

Пример 4.

(S)-2-(2-Циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он



Соединение 4а. 2-Циклопропилэтил 4-метилбензолсульфонат.

К 2-циклопропилэтанолу при 0°C (0,98 г, 11 ммоль) и пиридину (2,4 мл, 30 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (22 г, 11 ммоль). Холодную баню удаляли и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и Et_2O , и разделяли фазы. Органическую фазу последовательно промывали водой, 10% водным HCl и соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 4а (2,0 г, 74%) в виде прозрачного бесцветного масла. Соединение 4а использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $m/z=241,4$ (M+H).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,77 (с, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,32 (с, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,06 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,56-1,45 (м, 2H), 0,70-0,57 (м, 1H), 0,44-0,32 (м, 2H), 0,04-0,10 (м, 2H).

Соединение 4b. 3-Циклопропилпропаннитрил.

К раствору соединения 4а (1,0 г, 4,2 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaCN (0,60 г, 13 ммоль) и TBAI (0,06 г, 0,2 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 14 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли Et_2O и соевым раствором, и разделяли фазы. Органическую фазу промывали 10% водным LiCl, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 4b (0,39 г, 99%) в виде прозрачного бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H -ЯМР (хлороформ-d) δ 2,27 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,34-1,46 (м, 2H), 0,62-0,74 (м, 1H), 0,34-0,45 (м, 2H), -0,05-0,04 (м, 2H).

Соединение 4с. 3-Циклопропил-N-(2,6-диметоксифенил)пропанамид.

К смеси соединения 4b (0,37 г, 3,9 ммоль) и 2,6-диметоксанилина (0,5 г, 3 ммоль) в толуоле (5 мл) при 0°C по каплям добавляли 2 М раствор триметилалюминия в гексане (2 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, и нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и гасили добавлением насыщенного водного раствора виннокислого калия-натрия и EtOAc . Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc . Органические фазы объединяли и промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% MeOH/0,5% TEA в DCM с получением соединения 4с (0,35 г, выход 44%) в виде оранжевого масла. MS $m/z=249,4$ (M+H).

^1H -ЯМР (метанол- d_4) δ 7,01 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,64 (с, $J=8,3$ Гц, 2H), 2,29-2,48 (м, 2H), 1,50-1,67 (м, 2H), 0,78-0,93 (м, 1H), 0,44 (с, 2H), 0,02-0,16 (м, 2H).

Пример 4.

Пример 4 получали из соединения 4с, следуя методике, сходной с описанной для примера 1, в виде бесцветной пленки (15 мг, 59%).

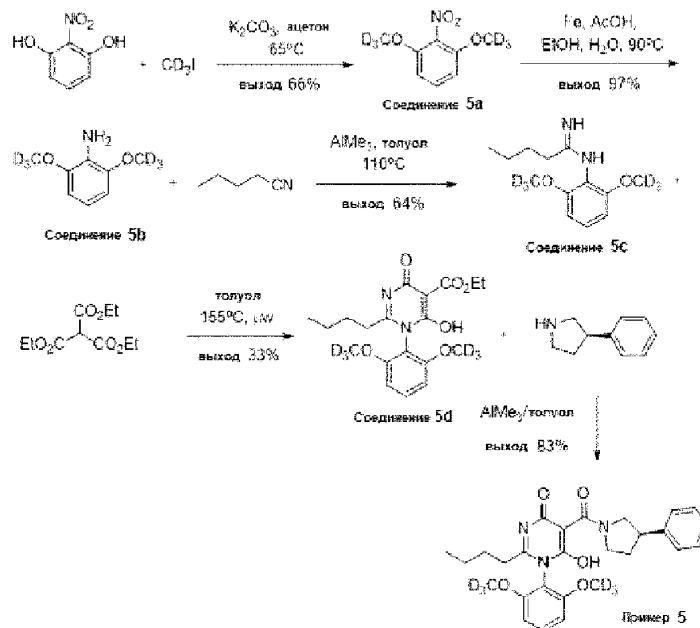
LCMS (способ А) время удерживания=1,42 мин, $m/z=490,3$ (M+H).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,22-7,29 (м, 1H), 7,06-7,21 (м, 4H), 6,70-6,83 (м, 2H), 3,18-3,88 (м, 14H), 2,27-2,36 (м, 3H), 2,12-2,23 (м, 1H), 1,83-1,99 (м, 1H), 0,85 (дд, $J=5,85, 15,44$ Гц, 6H).

Эффективность в отношении APJ сАМР человека - диапазон концентраций А.

Пример 5.

(R)-1-(2,6-бис-(метокси- d_3)фенил)-2-бутил-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он



Соединение 5a. 1,3-Ди[$^2\text{H}_3$]метокси-2-нитробензол.

К раствору 2-нитробензол-1,3-диола (1,75, 11,0 ммоль) в ацетоне (175 мл) добавляли метил- d_3 -йодид (4,9 г, 34 ммоль) и K_2CO_3 (3,1 г, 23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 14 ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-80% EtOAc в гексанах с получением соединения 5a (1,4 г, 66%) в виде ярко-желтой пены. MS $m/z=190,4$ (M+H).

^1H -ЯМР (хлороформ- d) δ 7,25 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,55 (с, $J=8,4$ Гц, 2H).

Соединение 5b. 2,6-Ди[$^2\text{H}_3$]метоксианилин.

К раствору соединения 5a (1,4 г, 7,5 ммоль) в смеси AcOH (40 мл), EtOH (40 мл) и H_2O (20 мл) порциями добавляли железо (2,5 г, 45 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 14 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., выливали на лед, осторожно подщелачивали добавлением твердого Na_2CO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 5b (1,2 г, 97%) в виде темного твердого вещества. Соединение 5a использовали без дополнительной очистки. MS $m/z=160,4$ (M+H).

Соединение 5c. N-(2,6-Ди[$^2\text{H}_3$]метоксифенил)пентанимидаид.

К смеси соединения 4b (1,2 г, 7,2 ммоль) и пентаннитрила (0,72 г, 8,6 ммоль) в толуоле (11 мл) при 0°C по каплям добавляли 2 М триметилалюминий в гексанах (4,3 мл, 8,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и нагревали при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и гасили добавлением насыщенного водного раствора виннокислого калия-натрия и EtOAc . Фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc . Органические фазы объединяли и промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% $\text{MeOH}/0,5\%$ TEA в DCM с получением соединения 5c (1,1 г, 64%) в виде оранжевого масла. MS $m/z=243,4$ (M+H).

^1H -ЯМР (метанол- d_4) δ 7,01 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,64 (с, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,22-2,34 (м, 2H), 1,60-1,72 (м, 2H), 1,40-1,53 (м, 2H), 0,96 (т, $J=6,7$ Гц, 3H).

Соединение 5d. Этил-2-бутил-1-(2,6-ди[$^2\text{H}_3$]метоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-

дигидропиримидин-5-карбоксилат.

Раствор соединения 5с (0,35 г, 1,4 ммоль) и триэтилметантрикарбоксилата (0,50 г, 2,2 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 155°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах с получением соединения 5d (0,18 г, 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS m/z =383,4 (M+H).

¹H-ЯМР (метанол-d₄) δ 7,88 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,22 (с, J=8,3 Гц, 2H), 4,73 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,75 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,88-1,97 (м, 2H), 1,72 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,56-1,65 (м, 2H), 1,16 (т, J=7,4 Гц, 3H).

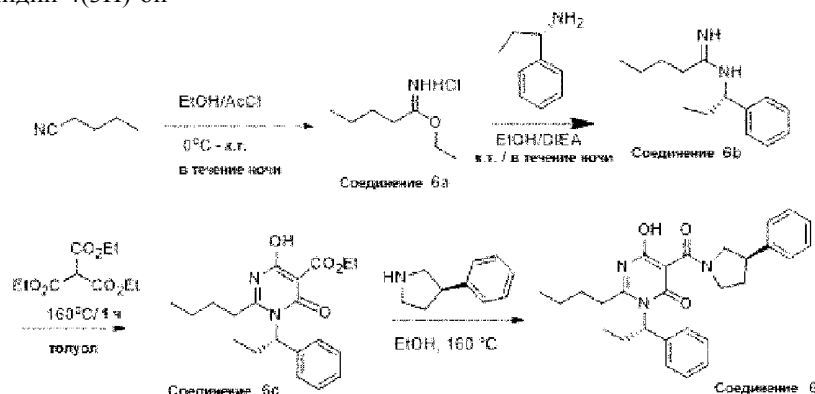
Пример 5. (R)-1-(2,6-бис-(метокси-d₃)фенил)-2-бутил-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он.

Соединение 5 (21 мг, 83%) получали согласно общим методикам, описанным в примере 1. LCMS (способ А) Rt=1,44 мин, m/z =484,0 (M+H).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,22-7,29 (м, 1H), 7,06-7,21 (м, 4H), 6,70-6,83 (м, 2H), 3,18-3,88 (м, 14H), 2,27-2,36 (м, 3H), 2,12-2,23 (м, 1H), 1,83-1,99 (м, 1H), 0,85 (дд, J=5,85, 15,44 Гц, 6H).

Эффективность в отношении APJ cAMP человека - диапазон концентраций А.

Пример 6. 2-Бутил-6-гидрокси-3-((S)-1-фенилпропил)-5-((R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он



Соединение 6а. Этилпентанимидата гидрохлорид.

Пентаннитрил (9 мл, 90 ммоль) в EtOH (59,9 мл, 1030 ммоль) охлаждали до 0°C на бане со льдом. В течение 3 ч по каплям добавляли AcCl (48,64 мл, 685,0 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Полученный раствор концентрировали в условиях пониженного давления и промывали остаток Et₂O (2×) для удаления остатков HCl. Твердое вещество суспендировали в 200 мл Et₂O и хранили при 4°C в течение 14 ч. Соединение 6а (14 г, 85 ммоль, выход 99%) получали путем фильтрования в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,64 (с, J=6,6 Гц, 2H), 2,74 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,87-1,64 (м, 2H), 1,49 (т, J=6,2 Гц, 3H), 1,45-1,38 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Соединение 6b. (S)-N-(1-фенилпропил)пентанимидамид.

К раствору соединения 6а (1,35 г, 8,15 ммоль) в этаноле (15 мл) при 0°C добавляли (S)-1-фенилпропан-1-амин (0,918 г, 6,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 14 ч, а затем добавляли аммиак в MeOH (14,55 мл, 102,0 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в MeOH и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие Соединение 6b, собирали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в DCM и промывали 1н. NaOH. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением соединения 6b (710 мг, 3,25 ммоль, выход 47,9%) в виде бесцветного масла. MS m/z =219 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,29-7,05 (м, 5H), 4,41 (ушир. с, 1H), 2,23-2,05 (м, 2H), 1,91-1,62 (м, 2H), 1,55-1,38 (м, 2H), 1,27 (секст, J=7,4 Гц, 2H), 0,83 (тд, J=7,4, 2,0 Гц, 6H).

Соединение 6с. (S)-этил-2-бутил-4-гидрокси-6-оксо-1-(1-фенилпропил)-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат.

Смесь соединения 6b (710 мг, 3,25 ммоль), триэтилметантрикарбоксилата (1,241 мл, 5,85 ммоль) и толуола (15 мл) нагревали при 160°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Смесь охлаждали до комнатной температуры и наносили на колонку ISCO (40 г), элюируя 0-70% EtOAc в DCM в течение 30 мин. Целевую фракцию собирали и концентрировали с получением соединения 6с (580 мг, 1,27 ммоль, выход 39,0%). MS m/z =359,3 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄ при 333K) δ 7,43-7,35 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 3H), 6,26 (ушир. с, 1H), 4,43-4,30 (м, 2H), 2,75-2,51 (м, 3H), 2,47-2,24 (м, 1H), 1,67-1,51 (м, 1H), 1,40-1,28 (м, 4H), 1,26-1,13 (м, 2H), 1,04 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H).

^{13}C -ЯМР (101 МГц, метанол- d_4 при 333К) δ 171,0, 169,5, 162,5, 140,7, 130,1, 128,7, 127,7, 93,0, 62,9, 60,3, 36,1, 30,4, 30,3, 25,7, 23,3, 14,6, 13,9, 11,5.

Соединение 6. 2-Бутил-6-гидрокси-3-((S)-1-фенилпропил)-5-((R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он.

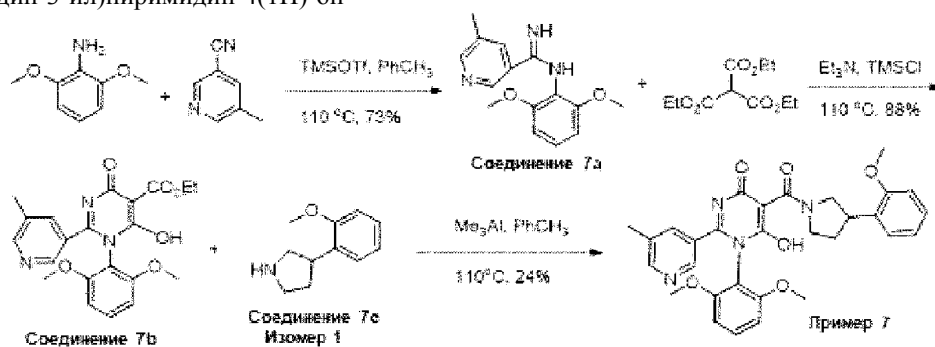
К раствору соединения 6с (50 мг, 0,139 ммоль) и (R)-3-фенилпирролидина гидрохлорида (33,3 мг, 0,181 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли DIEA (0,073 мл, 0,418 ммоль). Смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 160°C в течение 1 ч. Неочищенный образец разбавляли MeOH и очищали методом препаративной HPLC (4 введения): Phenomenex AXIA Luna 75×30 мм 5 мкм; А: 10% ACN-90% H_2O - 10 mM TFA, В: 90% ACN-10% H_2O 10 mM TFA; длина волны: 254 нм; скорость потока: 40 мл/мин; продолжительность градиента: 10 мин; 0-100% В. Получали соединение 6 (31 мг, 0,067 ммоль, выход 48,4%).

LCMS (способ А) Rt=1,75 мин, MS m/z=460,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d при 333К) δ 7,40-7,08 (м, 10H), 6,11 (ушир. с, 1H), 3,88-3,09 (м, 5H), 2,81-2,22 (м, 5H), 2,00 (квинт, J=10,1 Гц, 1H), 1,69 (ушир. с, 1H), 1,58-1,38 (м, 1H), 1,27 (с, 7=6,4 Гц, 2H), 1,04 (т, 7=7,4 Гц, 3H), 0,84 (т, 7=6,7 Гц, 3H).

Пример 7.

1-(2,6-Диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(5-метилпиримидин-3-ил)пиримидин-4(1H)-он



Соединение 7а. N-(2,6-диметоксифенил)-5-метилникотинимидамид.

К раствору 2,6-диметоксанилина (0,51 г, 3,3 ммоль) и 5-метилникотинитрила (0,39 г, 3,3 ммоль) в толуоле (10 мл) при 0°C по каплям добавляли TMS-OTf (1,2 мл, 6,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и нагревали до 110°C в течение 2 суток. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили добавлением 1н. раствора HCl (10 мл) и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1н. раствором HCl, сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали с получением коричневого масла. Остаток наносили на колонку с силикагелем (40 г) и элюировали 0-100% 1% $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}$ в DCM. Собирали фракции с получением соединения 7а (0,65 г, выход 73%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS m/z=272,2 (M+H).

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,90 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,07 (т, J=8,3 Гц, 1H), 6,68 (с, J=8,3 Гц, 2H), 4,76 (ушир. с, 2H), 3,84 (с, 6H), 2,43 (с, 3H).

Соединение 7b. Этил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(5-метилпиримидин-3-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат.

К смеси соединения 7а (75 мг, 0,28 ммоль) и триэтилметантрикарбоксилата (96 мг, 0,42 ммоль) в Et_3N (1,5 мл, 11 ммоль) при 0°C добавляли TMSCl (0,53 мл, 4,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин и нагревали до 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 0,1 M HCl. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем (12 г) и элюировали 0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-100% 1% TEA/EtOAc в DCM. Собирали фракции с получением соединения 7b (100 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z=412,2 (M+H).

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,37 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,24 (т, J=8,5 Гц, 1H), 6,47 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,76 (ушир. с, 2H), 3,84 (с, 6H), 2,43 (с, 3H).

Пример 7. 1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(5-метилпиримидин-3-ил)пиримидин-4(1H)-он.

К перемешанной смеси соединения 7b (12 мг, 0,029 ммоль) и изомера 1 соединения 7с (6,7 мг, 0,038 ммоль) в толуоле (1 мл) по каплям добавляли триметилалюминий (0,029 мл, 0,058 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и разбавляли EtOAc/THF. Органический слой промывали нас. NH_4Cl . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 5-45% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и сушили методом

центробежного упаривания с получением примера 7 (3,7 мг, 24%).

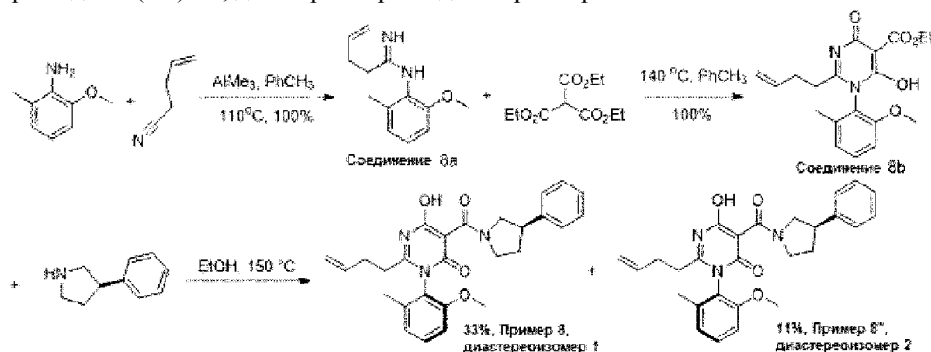
LCMS (способ А) Rt=1,37 мин, m/z=543,1 (M+H).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27-8,29 (м, 1H), 8,13-8,16 (м, 1H), 7,41-7,43 (м, 1H), 7,28 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,19-7,26 (м, 2H), 6,96-7,01 (м, 1H), 6,89-6,92 (м, 1H), 6,53-6,61 (м, 2H), 3,76-3,85 (м, 6H), 3,65-3,70 (м, 3H), 3,37-3,63 (м, 5H), 2,17 (с, 3H), 2,11-2,15 (м, 1H), 1,92-2,02 (м, 1H).

Эффективность в отношении APJ cAMP человека - диапазон концентраций А.

Пример 8.

(R)-2-(бут-3-ен-1-ил)-6-гидрокси-3-(2-метокси-6-метилфенил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он, диастереомер 1 и диастереомер 2



Соединение 8a. К раствору 2-метокси-6-метиланилина (1,5 г, 11 ммоль) и пент-4-енитрила (1,1 г, 13 ммоль) в толуоле (10 мл) при охлаждении на бане со льдом по каплям добавляли N-(2-метокси-6-метилфенил)пент-4-енимидаид триметилалюминия (6,6 мл, 13 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и распределяли между насыщенным раствором виннокислого калия-натрия и EtOAc. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем (120 г) и элюировали 0-20% 0,5% Et₃N/DCM в 20% MeOH/DCM. Собирали фракции с получением соединения 8a (2,4 г, выход 100%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS m/z=219,1 (M+H).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,93 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,83 (с, J=7,4 Гц, 1H), 6,78 (с, J=8,0 Гц, 1H), 5,94-6,06 (м, 1H), 5,16 (с, J=17,1 Гц, 1H), 5,07 (с, J=9,9 Гц, 1H), 4,27 (ушир. с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,53-2,59 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 2H), 2,14 (с, 3H).

Соединение 8b. Этил-2-(бут-3-ен-1-ил)-6-гидрокси-1-(2-метокси-6-метилфенил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат.

Смесь соединения 8a (15 мг, 0,069 ммоль), уксусной кислоты (7,9 мкл, 0,14 ммоль) и триэтилметантрикарбоксилата (32 мг, 0,14 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали при 140°C в течение 105 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем (12 г) и элюировали 20-100% EtOAc в гексанах. Собирали фракции с получением соединения 8b (24 мг, выход 100%) в виде прозрачной жидкости. MS m/z=359,1 (M+H).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J=8,3 Гц, 1H), 6,94 (с, J=7,4 Гц, 1H), 6,86 (с, J=8,3 Гц, 1H), 5,67-5,75 (м, 1H), 4,93-4,98 (м, 2H), 4,42 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,29-2,48 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 8 и пример 8" получали из соединения 8b, следуя методике, сходной с описанной для соединения 1. Остаток очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Элюируемую первой фракцию собирали, и устанавливали стереохимию как пример 8 (11 мг, 33%).

LCMS (способ А) Rt=1,36 мин, m/z=460,4 (M+H).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,21-7,41 (м, 6H), 6,95-7,08 (м, 2H), 5,67-5,76 (м, 1H), 4,87-4,98 (м, 2H), 3,64-3,81 (м, 5H), 3,27-3,47 (3H), 2,18-2,34 (м, 5H), 1,90-2,06 (м, 4H).

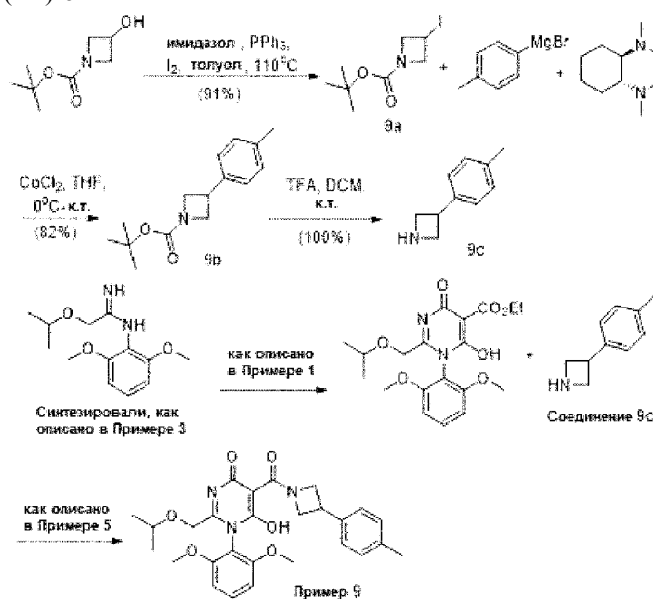
Эффективность в отношении APJ cAMP человека - диапазон концентраций А. Элюируемую второй фракцию собирали, и устанавливали стереохимию как пример 8" (3,4 мг, 11%).

LCMS (способ А) Rt=1,37 мин, m/z=460,4 (M+H).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,20-7,41 (м, 6H), 6,95-7,07 (м, 2H), 5,65-5,77 (м, 1H), 4,88-4,97 (м, 2H), 3,63-3,79 (м, 5H), 3,28-3,52 (3H), 2,19-2,34 (м, 5H), 1,89-2,06 (м, 4H).

Эффективность в отношении APJ cAMP человека - диапазон концентраций А.

Пример 9. 1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-(паратолил)азетидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он



Соединение 9a. трет-Бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (400 мг, 2,31 ммоль) в толуоле (23 мл) последовательно добавляли имидазол (472 мг, 6,93 ммоль), трифенилфосфин (1,21 г, 4,62 ммоль) и йод (879 мг, 3,46 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 110°C в течение 4 ч. Охлажденную реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали Et_2O (2×). Et_2O -слои объединяли, смесь обрабатывали йодом до появления постоянного коричневого окрашивания, и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Раствор в Et_2O обрабатывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ до обесцвечивания, разделяли фазы, органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% EtOAc в гексане с получением соединения 9a (594 мг, выход 91%) в виде прозрачного бесцветного масла. MS m/z =284,0, (M+H).

^1H -ЯМР (хлороформ-d) δ 4,57 (т, J=8,4 Гц, 2H), 4,36-4,44 (м, 1H), 4,18-4,26 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

Соединение 9b. трет-Бутил-3-(паратолил)азетидин-1-карбоксилат.

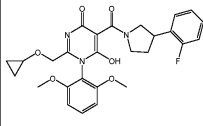
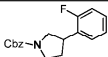
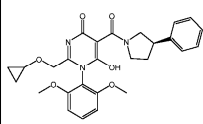
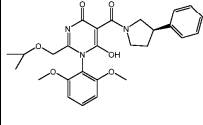
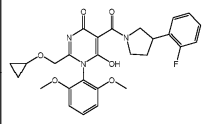
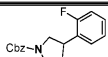
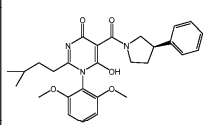
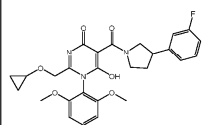
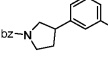
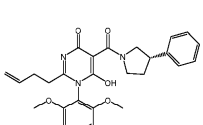
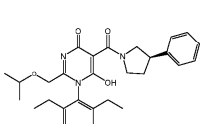
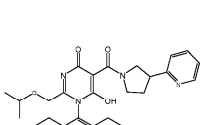
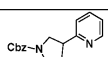
К охлажденному до 0°C раствору соединения 9a (100 мг, 0,35 ммоль), (1R,2R)-N1,N1,N2,N2-тетраметилциклогексан-1,2-диамина (3,61 мг, 0,0210 ммоль) и 0,05 М хлорида кобальта(II) в THF (0,35 мл, 0,018 ммоль) по каплям добавляли 0,5 М паратолилмагнийбромид (0,848 мл, 0,424 ммоль). Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали Et_2O (2×). Et_2O -слои объединяли, смесь сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% EtOAc в гексане, с получением соединения 9b (72 мг, выход 82%) в виде прозрачного бесцветного масла. MS m/z =249,2 (M+H),

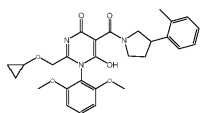
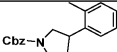
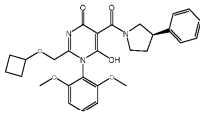
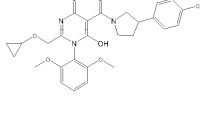
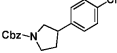
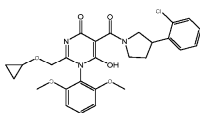
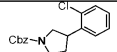
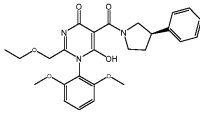
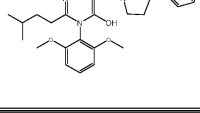
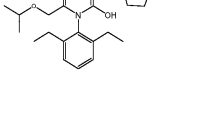
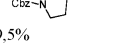
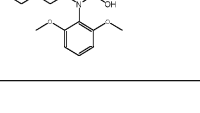
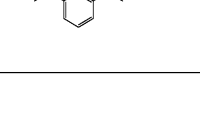
^1H -ЯМР (хлороформ-d) δ 7,01-7,22 (м, 4H), 4,16-4,32 (м, 2H), 3,81-3,95 (м, 2H), 3,54-3,71 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

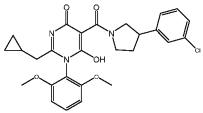
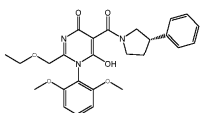
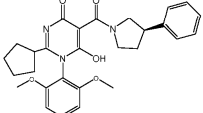
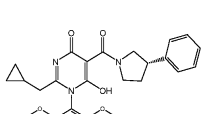
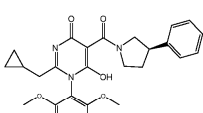
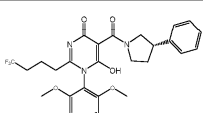
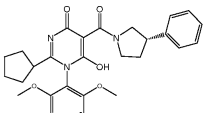
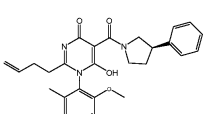
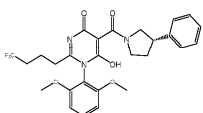
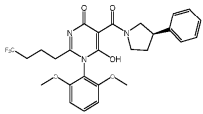
Соединение 9c. 3-(Паратолил)азетидин.

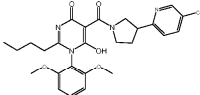
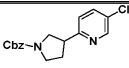
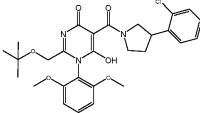
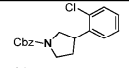
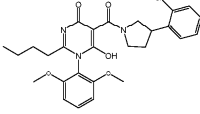
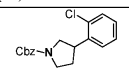
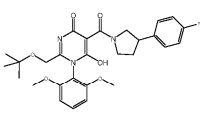
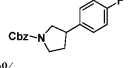
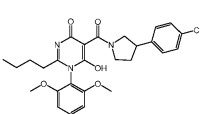
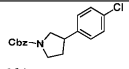
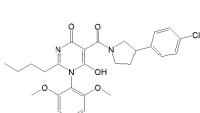
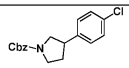
К раствору соединения 9b (71,5 мг, 0,289 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (165 мг, 1,45 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 9c, которое использовали без дополнительной очистки (76 мг, выход 100%) в виде желтого масла. MS m/z =148,1 (M+H), (M+H).

^1H -ЯМР (хлороформ-d): 7,06-7,22 (м, 4H), 4,23-4,33 (м, 2H), 4,07-4,22 (м, 3H), 2,21-2,33 (с, 3H).

Пример №	Структура	Название	Хиральный амин-интермедиат со временем удерживания	¹ H-ЯМР	Rt (мин) по LC/MS Способ M+H	Диапазон концентраций ЕС ₅₀ hAPJ cAMP
10		2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,22-7,30 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 6,99-7,05 (м, 2H), 6,59-6,64 (м, 2H), 3,52-3,76 (м, 11H), 3,47 (с, 2H), 3,11 (ушир. с, 1H), 2,08 (ушир. с, 1H), 1,80-1,87 (м, 1H), 0,12-0,15 (м, 2H), 0,02 (с, J=14,1 Гц, 2H)	1,17 A 510,3	A
11		(R)-2-(циклопропоксиметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,21-7,26 (м, 1H), 6,98-7,13 (м, 5H), 6,57-6,62 (м, 2H), 3,73-3,80 (м, 2H), 3,50-3,54 (м, 6H), 3,41 (с, 2H), 3,05-3,30 (м, 4H), 2,06 (ушир. с, 1H), 1,69-1,72 (м, 1H), 0,11 (ушир. с, 2H), 0,01 (с, J=11,3 Гц, 2H)	1,23 A 492,1	A
12		(R)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,36-7,42 (м, 1H), 7,28-7,32 (м, 4H), 7,20-7,25 (м, 1H), 6,74-6,80 (м, 2H), 3,80-3,89 (м, 2H), 3,68-3,75 (м, 6H), 3,62 (с, 2H), 3,23-3,51 (м, 4H), 2,24 (ушир. с, 1H), 1,89-1,95 (м, 1H), 0,86-0,90 (м, 6H)	1,29 A 494,2	A
13		2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,21-7,30 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 6,99-7,03 (м, 2H), 6,60-6,65 (м, 2H), 3,73-3,77 (м, 2H), 3,07-3,58 (м, 12H), 2,09 (ушир. с, 1H), 1,81-1,89 (м, 1H), 0,13-0,16 (м, 2H), 0,02 (с, J=13,0 Гц, 2H)	1,14 A 509,9	A
14		(R)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-изопентил-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,44-7,49 (м, 1H), 7,27-7,36 (м, 4H), 7,21-7,26 (м, 1H), 6,79-6,86 (м, 2H), 3,71-3,81 (м, 6H), 3,64 (ушир. с, 2H), 3,26-3,51 (м, 3H), 2,23 (ушир. с, 3H), 1,91-1,98 (м, 1H), 1,34 (ушир. с, 3H), 0,66 (ушир. с, 6H)	1,52 A 492,2	A
15		2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,15-7,27 (м, 2H), 6,94-7,00 (м, 2H), 6,87 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,59-6,64 (м, 2H), 3,73-3,75 (м, 2H), 3,53-3,57 (м, 6H), 3,45 (с, 2H), 3,07-3,33 (м, 4H), 2,08 (ушир. с, 1H), 1,72-1,80 (м, 1H), 0,12 (ушир. с, 2H), 0,02 (с, J=12,5 Гц, 2H)	1,27 A 510,2	A
16		(S)-2-(бут-3-ен-1-ил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,44-7,49 (м, 1H), 7,27-7,35 (м, 4H), 7,21-7,26 (м, 1H), 6,81-6,88 (м, 2H), 5,71 (ушир. с, 1H), 4,88-4,96 (м, 2H), 3,73-3,77 (м, 6H), 3,64 (ушир. с, 2H), 3,36-3,48 (м, 2H), 3,30 (т, J=10,7 Гц, 1H), 2,20-2,36 (м, 3H), 1,90-1,97 (м, 1H)	1,35 A 476,1	A
17		(R)-3-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,20-7,41 (м, 8H), 3,86-3,91 (м, 1H), 3,72-3,75 (м, 2H), 3,51-3,62 (м, 2H), 3,33-3,40 (м, 1H), 3,14-3,23 (м, 2H), 2,32-2,44 (м, 2H), 2,17-2,29 (м, 3H), 1,93 (ушир. с, 1H), 0,98-1,14 (м, 6H), 0,81-0,85 (м, 6H)	1,65 A 490,2	A
18		1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он	 7,62, 93,4% Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 25% MeOH:DEA/75% CO ₂ ; характеристики потока: 1,0 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46-8,50 (м, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,18-7,42 (м, 5H), 3,67-3,72 (м, 3H), 3,38-3,55 (м, 3H), 3,12-3,21 (м, 2H), 2,27-2,41 (м, 3H), 2,11-2,27 (м, 3H), 2,02-2,08 (м, 1H), 0,92-1,16 (м, 6H), 0,80-0,83 (м, 6H)	1,35 A 491,1	A

19		2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-(<i>орто</i> -толил)пирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он	 12,72, >99% Lux Cellulose-4 21 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA:гептан (1:1)/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,23-7,28 (м, 1H), 7,13 (ушир. с, 1H), 6,94-7,05 (м, 3H), 6,60-6,65 (м, 2H), 3,47-3,77 (м, 13H), 3,08-3,20 (м, 1H), 2,13-2,19 (м, 3H), 2,03 (ушир. с, 1H), 1,77 (ушир. с, 1H), 0,12-0,16 (м, 2H), 0,02 (с, J=16,3 Гц, 2H)	1,19 A 506,1	A
20		(R)-2-(циклобутоксиметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,27-7,38 (м, 5H), 7,20-7,25 (м, 1H), 6,71-6,77 (м, 2H), 3,69-3,73 (м, 6H), 3,62-3,67 (м, 2H), 3,22-3,58 (м, 6H), 2,24 (ушир. с, 1H), 1,92 (ушир. с, 1H), 1,46-1,56 (м, 4H), 1,30-1,37 (м, 2H)	1,36 A 506,0	A
21		5-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-он	 6,69, 99,8% Chiralcel OJ-H 4,6 × 250 мм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 3,0 мл/мин, 140 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,15-7,28 (м, 6H), 6,60-6,65 (м, 2H), 3,70-3,75 (м, 2H), 3,55-3,59 (м, 6H), 3,06-3,41 (м, 6H), 2,11 (ушир. с, 1H), 1,73-1,80 (м, 1H), 0,13-0,16 (м, 2H), 0,02 (с, J=14,7 Гц, 2H)	1,38 A 526,2	A
22		5-(3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-он	 8,29, 98,2% Chiralpak ID, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)		1,23 A 526,1	A
23		(R)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,29-7,35 (м, 4H), 7,23-7,25 (м, 2H), 6,80-6,86 (м, 2H), 3,94-4,00 (м, 2H), 3,68-3,78 (м, 7H), 3,65 (с, 2H), 3,44-3,49 (м, 1H), 3,25-3,32 (м, 1H), 3,17 (т, J=9,2 Гц, 2H), 2,21 (ушир. с, 1H), 1,90-2,00 (м, 1H), 0,97-1,03 (м, 3H)	1,20 A 480,1	A
24		(S)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-изопентил-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,48 (м, 1H), 7,27-7,35 (м, 4H), 7,21-7,26 (м, 1H), 6,81-6,88 (м, 2H), 3,73-3,77 (м, 6H), 3,64 (ушир. с, 2H), 3,26-3,49 (м, 3H), 2,22 (ушир. с, 3H), 1,90-1,99 (м, 1H), 1,35 (ушир. с, 3H), 0,66 (ушир. с, 6H)	1,52 A 492,2	A
25		1-(2,6-диэтилфенил)-5-(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)пиримидин-4(1H)-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)		1,51 A 508,4	A
26		5-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-он	Рацемический пирролидинамин	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,24-7,45 (м, 5H), 6,78-6,83 (м, 2H), 3,88-3,96 (м, 2H), 3,73-3,77 (м, 6H), 3,65 (с, 2H), 3,37-3,54 (м, 3H), 3,25-3,31 (м, 1H), 2,27 (ушир. с, 1H), 1,93-1,99 (м, 1H), 0,96-1,01 (м, 3H)	1,39 A 513,9	A
27		(R)-2-(бут-3-ен-1-ил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,43-7,49 (м, 1H), 7,27-7,35 (м, 4H), 7,20-7,26 (м, 1H), 6,82-6,89 (м, 2H), 5,71 (ушир. с, 1H), 4,88-4,97 (м, 2H), 3,70-3,79 (м, 6H), 3,64 (ушир. с, 2H), 3,37-3,47 (м, 2H), 3,30 (т, J=9,8 Гц, 1H), 2,21-2,35 (м, 3H), 1,91-1,98 (м, 1H)	1,35 A 476,1	A

28		5-(3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	рацемический пирролидинамин	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,41-7,47 (м, 1H), 7,25-7,39 (м, 4H), 6,78-6,84 (м, 2H), 3,73-3,76 (м, 6H), 3,58-3,69 (м, 4H), 3,39-3,49 (м, 1H), 2,26 (ушир. с, 1H), 2,16 (ушир. с, 2H), 1,89-1,99 (м, 1H), 0,80 (ушир. с, 1H), 0,40 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,53 A 509,9	A
29		(S)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,46 (м, 1H), 7,20-7,37 (м, 5H), 6,77-6,86 (м, 2H), 3,92-3,97 (м, 2H), 3,67-3,79 (м, 6H), 3,35-3,66 (м, 5H), 3,24-3,34 (м, 2H), 2,27 (ушир. с, 1H), 1,90-2,00 (м, 1H), 0,96-1,01 (м, 3H)	1,19 A 480,0	A
30		(R)-2-циклопентил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,38-7,47 (м, 1H), 7,27-7,36 (м, 4H), 7,21-7,27 (м, 1H), 6,77-6,86 (м, 2H), 3,70-3,79 (м, 6H), 3,59-3,67 (м, 4H), 3,28-3,53 (м, 2H), 2,26 (ушир. с, 1H), 1,90-1,99 (м, 1H), 1,73-1,84 (м, 2H), 1,52-1,69 (м, 4H), 1,41 (ушир. с, 2H)	1,52 A 490,1	A
31		(S)-2-(циклопропилметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,50 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 4H), 7,21-7,26 (м, 1H), 6,79-6,89 (м, 2H), 3,72-3,77 (м, 6H), 3,64 (ушир. с, 2H), 3,36-3,46 (м, 2H), 3,27-3,35 (м, 1H), 2,28 (ушир. с, 1H), 2,17 (ушир. с, 2H), 1,91-2,00 (м, 1H), 0,82 (ушир. с, 1H), 0,41 (ушир. с, 2H), 0,01 (ушир. с, 2H)	1,34 A 476,1	A
32		(R)-2-(циклопропилметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,49 (м, 1H), 7,26-7,35 (м, 4H), 7,20-7,26 (м, 1H), 6,80-6,87 (м, 2H), 3,72-3,76 (м, 6H), 3,64 (ушир. с, 2H), 3,35-3,53 (м, 2H), 3,28-3,34 (м, 1H), 2,26 (ушир. с, 1H), 2,17 (ушир. с, 2H), 1,91-1,98 (м, 1H), 0,82 (ушир. с, 1H), 0,40 (ушир. с, 2H), 0,01 (ушир. с, 2H)	1,33 A 476,4	A
33		(S)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)-2-(4,4,4-трифторбутил)пиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,40-7,49 (м, 1H), 7,20-7,36 (м, 5H), 6,78-6,87 (м, 2H), 3,69-3,80 (м, 6H), 3,63 (ушир. с, 4H), 3,35-3,54 (м, 1H), 2,16-2,34 (м, 5H), 1,90-1,98 (м, 1H), 1,75 (ушир. с, 2H)	1,53 A 532,1	A
34		(S)-2-циклопентил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,39-7,48 (м, 1H), 7,27-7,36 (м, 4H), 7,20-7,27 (м, 1H), 6,77-6,85 (м, 2H), 3,69-3,79 (м, 6H), 3,60-3,69 (м, 4H), 3,27-3,52 (м, 2H), 2,26 (ушир. с, 1H), 1,90-1,98 (м, 1H), 1,72-1,84 (м, 2H), 1,51-1,70 (м, 4H), 1,40 (ушир. с, 2H)	1,52 A 490,0	A
35		(R)-2-(бут-3-ен-1-ил)-6-гидрокси-3-(2-метокси-6-метилфенил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,21-7,41 (м, 6H), 6,97-7,09 (м, 2H), 5,72 (ушир. с, 1H), 4,90-4,96 (м, 2H), 3,75-3,77 (м, 3H), 3,73 (ушир. с, 2H), 3,65-3,69 (м, 2H), 3,28-3,37 (м, 1H), 2,22-2,33 (м, 5H), 2,00-2,03 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H)	1,37 A 460,4	A
36		(S)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)-2-(4,4,4-трифторбутил)пиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,54 (т, J=8,24 Гц, 1H), 6,91 (с, J=8,54 Гц, 2H), 3,81 (с, 6H), 2,32-2,36 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,48-1,57 (м, 2H), 1,16-1,25 (м, 2H), 0,76 (т, J=7,02 Гц, 3H)	2,00 A 443,0	B
40		(R)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)-2-(4,4,4-трифторбутил)пиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,50 (м, 1H), 7,20-7,37 (м, 5H), 6,79-6,89 (м, 2H), 3,69-3,80 (м, 6H), 3,64 (ушир. с, 4H), 3,27-3,50 (м, 1H), 2,17-2,36 (м, 5H), 1,89-1,99 (м, 1H), 1,77 (ушир. с, 2H)	1,48 A 531,9	A

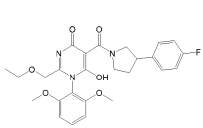
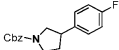
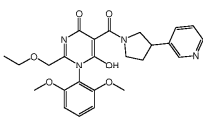
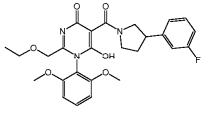
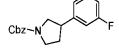
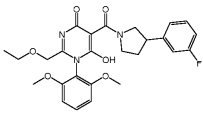
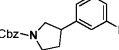
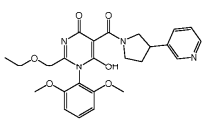
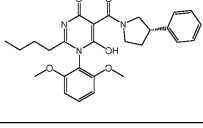
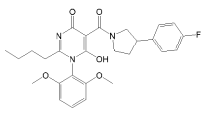
41		2-бутил-5-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	 13,24, 91% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/0,1% DEA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55 (ушир. с, 1H), 7,92-7,77 (м, 1H), 7,52-7,27 (м, 2H), 6,83 (ушир. с, 2H), 3,99-3,45 (м, 5H), 2,51 (ушир. с, 6H), 2,22 (ушир. с, 4H), 1,42 (ушир. с, 2H), 1,22-1,10 (м, 2H), 0,70 (с, J=6,3 Гц, 3H)	0,78 А 513,3	А
42		2-[(<i>m</i> -мет-бутокс)метил]-5-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,29, 98,2% Chiralpak ID, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,55-7,37 (м, 3H), 7,28 (д, J=14,7, 6,5 Гц, 2H), 6,84-6,73 (м, 2H), 3,87 (ушир. с, 2H), 3,73 (ушир. с, 2H), 3,62-3,23 (м, 2H), 2,51 (ушир. с, 7H), 2,34-1,84 (м, 2H), 0,83 (с, J=11,3 Гц, 9H)	0,88 А 542,3	А
43		2-бутил-5-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,29, 98,2% Chiralpak ID, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,43 (ушир. с, 3H), 7,30 (ушир. с, 2H), 6,83 (ушир. с, 2H), 3,71 (с, J=15,6 Гц, 3H), 3,41 (ушир. с, 2H), 2,51 (ушир. с, 6H), 2,22 (с, J=6,0 Гц, 3H), 2,03 (ушир. с, 1H), 1,39 (ушир. с, 2H), 1,19-1,03 (м, 2H), 0,78-0,56 (м, 3H)	0,87 А 512,2	А
44		2-[(<i>m</i> -мет-бутокс)метил]-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,93, 99% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,33 (с, J=16,2 Гц, 3H), 7,24-7,08 (м, 3H), 6,84-6,69 (м, 2H), 3,95-3,19 (м, 9H), 2,55 (с, 3H), 2,29-2,18 (м, 1H), 1,99- 1,84 (м, 1H), 0,82 (с, J=13,0 Гц, 9H)	0,85 А 526,4	А
45		2-бутил-5-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,69, 99,8% Chiralcel OJ-H 4,6 × 250 мм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 3,0 мл/мин, 140 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,49-7,28 (м, 5H), 6,87-6,76 (м, 2H), 3,81-3,16 (м, 6H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,18 (ушир. с, 3H), 1,42 (с, J=6,4 Гц, 2H), 1,13 (с, J=7,0 Гц, 2H), 0,79-0,63 (м, 3H)	0,90 А 512,2	А
46		2-бутил-5-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,71, 99,8% Chiralcel OJ-H 4,6 × 250 мм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 3,0 мл/мин, 140 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,36 (ушир. с, 4H), 6,89-6,71 (м, 2H), 3,75 (ушир. с, 2H), 3,59-3,58 (м, 1H), 3,58-3,19 (м, 4H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,32-2,21 (м, 1H), 2,15 (с, J=6,1 Гц, 2H), 1,41 (с, J=6,4 Гц, 2H), 1,12 (с, J=7,3 Гц, 2H), 0,76-0,61 (м, 3H)	0,90 А 512,3	А

47		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	 6,86, 99% Chiralpak AS-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/0,1% DEA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,74 (с, J=8,5 Гц, 2H), 7,88-7,73 (м, 2H), 7,47 (с, J=8,2 Гц, 1H), 6,91-6,76 (м, 2H), 3,81-3,41 (м, 3H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,46-2,46 (м, 1H), 2,39-2,39 (м, 1H), 2,46-2,33 (м, 1H), 2,25 (с, J=7,3 Гц, 2H), 2,10-1,92 (м, 1H), 1,50-1,31 (м, 2H), 1,15 (ушир. с, 2H), 0,71 (кв, J=7,7 Гц, 3H)	0,57 A 479,3	A
48		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	 8,10, 98,6% Chiralpak AS-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/0,1% DEA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,74 (с, J=8,5 Гц, 2H), 7,88-7,73 (м, 2H), 7,47 (с, J=8,2 Гц, 1H), 6,91-6,76 (м, 2H), 3,81-3,41 (м, 3H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,46-2,46 (м, 1H), 2,39-2,39 (м, 1H), 2,46-2,33 (м, 1H), 2,25 (с, J=7,3 Гц, 2H), 2,10-1,92 (м, 1H), 1,50-1,31 (м, 2H), 1,15 (ушир. с, 2H), 0,71 (кв, J=7,7 Гц, 3H)	0,57 A 479,1	A
49		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,51-7,27 (м, 3H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,83 (с, J=7,9 Гц, 2H), 3,97 (с, J=6,7 Гц, 2H), 3,77 (ушир. с, 3H), 3,63-3,55 (м, 1H), 3,70-3,54 (м, 2H), 3,45-3,11 (м, 2H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,11-1,95 (м, 1H), 1,06-0,87 (м, 3H)	0,79 A 498,3	A
50		2-[(<i>трет</i> -бутокс)метил]-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,39 (с, 3H), 7,16 (с, J=14,0 Гц, 2H), 6,88-6,65 (м, 2H), 3,99-3,21 (м, 11H), 2,56 (с, 2H), 2,27 (ушир. с, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H), 0,85 (с, J=10,7 Гц, 9H)	0,85 A 526,3	A
51		2-[(<i>трет</i> -бутокс)метил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропириимидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,51-7,19 (м, 6H), 6,80 (с, J=8,9 Гц, 2H), 4,05-3,14 (м, 11H), 2,56 (с, 2H), 2,33-2,22 (м, 1H), 2,01-1,86 (м, 1H), 0,83 (с, 9H)	0,84 A 508,4	A
52		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	 12,48, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,48-7,36 (м, 2H), 7,30 (с, J=6,1 Гц, 1H), 7,23-7,09 (м, 2H), 6,90-6,72 (м, 2H), 3,87-3,29 (м, 5H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,29-2,11 (м, 3H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,50-1,35 (м, 2H), 1,20-1,07 (м, 2H), 0,71 (с, J=7,6 Гц, 3H)	0,83 A 496,2	A
53		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,48-7,36 (м, 2H), 7,30 (с, J=6,1 Гц, 1H), 7,23-7,09 (м, 2H), 6,90-6,72 (м, 2H), 3,87-3,29 (м, 5H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,29-2,11 (м, 3H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,50-1,35 (м, 2H), 1,20-1,07 (м, 2H), 0,71 (с, J=7,6 Гц, 3H)	0,83 A 496,3	A
54		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(3-(2-пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-5-[3-(2-пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	 7,62, 93,4% Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 25% MeOH:DEA/75% CO ₂ ; характеристики потока: 1,0 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,53 (с, J=4,2 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,38 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 6,65 (с, J=8,4 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,76 (с, 9H), 3,46 (с, J=7,0 Гц, 4H), 2,34-2,14 (м, 2H), 1,11 (т, J=6,9 Гц, 3H)	0,53 A 481,3	A
55		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(3-(2-пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-5-[3-(2-пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	 6,77, 99% Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 25% MeOH:DEA/75% CO ₂ ; характеристики потока: 1,0 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,53 (с, J=4,2 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,38 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 6,65 (с, J=8,4 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,76 (с, 9H), 3,46 (с, J=7,0 Гц, 4H), 2,34-2,14 (м, 2H), 1,11 (т, J=6,9 Гц, 3H)	0,52 A 481,2	A

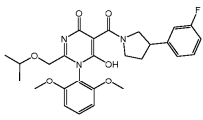
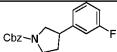
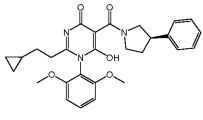
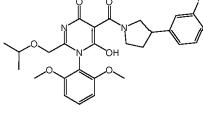
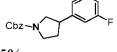
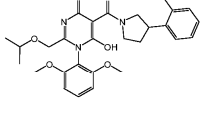
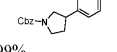
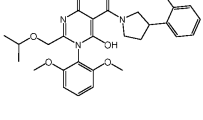
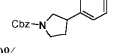
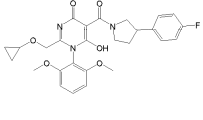
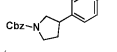
56		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-2,3-дигидро-1H-изонидол-2-карбонил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,47-7,32 (м, 2H), 7,26-7,07 (м, 2H), 6,83 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,73 (с, 4H), 2,56 (с, 6H), 2,28-2,13 (м, 2H), 1,49-1,36 (м, 2H), 1,21-1,12 (м, 2H), 0,73 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,80 A 468,3	A
57		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	10,7, 90% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,35 (с, J=19,5 Гц, 3H), 7,19-7,08 (м, 2H), 6,85-6,72 (м, 2H), 3,97-3,51 (м, 7H), 3,31-3,22 (м, 2H), 2,56 (с, 6H), 2,31-2,15 (м, 1H), 1,99-1,85 (м, 1H), 0,97 (с, J=6,4 Гц, 3H)	0,79 A 498,3	A
58		бензил-N-[(3S)-1-[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]карбамат		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,67-7,28 (м, 7H), 6,83 (с, J=8,2 Гц, 2H), 5,02 (с, J=11,6 Гц, 2H), 4,10-3,92 (м, 1H), 3,75 (ушир. с, 3H), 3,18 (с, 1H), 2,56 (с, 6H), 2,20 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,85-1,70 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 2H), 1,25-1,09 (м, 2H), 0,72 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,80 A 551,3	B
59		5-[(3R)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,46 (с, 1H), 7,37-7,23 (м, 5H), 6,84 (с, J=8,2 Гц, 2H), 4,56-4,41 (м, 2H), 4,25-4,11 (м, 1H), 3,77 (ушир. с, 3H), 3,18 (с, 1H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,22 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,05-1,90 (м, 2H), 1,45 (ушир. с, 2H), 1,16 (с, J=7,3 Гц, 2H), 0,72 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,83 A 508,3	A
60		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{1H,2H,3H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбонил}-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,77-8,67 (м, 1H), 8,65-8,57 (м, 1H), 7,75-7,62 (м, 1H), 7,48 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,87 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,88-4,72 (м, 4H), 2,56 (с, 6H), 2,30 (ушир. с, 2H), 1,47 (ушир. с, 2H), 1,18 (с, J=7,3 Гц, 2H), 0,73 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,57 A 451,3	B
61		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбонил}-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55-8,34 (м, 1H), 7,79 (дл. J=18,8, 7,5 Гц, 1H), 7,53-7,39 (м, 1H), 7,31 (с, J=3,7 Гц, 1H), 6,83 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,77-4,51 (м, 4H), 2,56 (с, 6H), 2,24-2,13 (м, 2H), 1,52-1,38 (м, 2H), 1,25-1,09 (м, 2H), 0,73 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,61 A 451,2	B
62		бензил-N-[(3R)-1-[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]карбамат		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,67-7,28 (м, 7H), 6,83 (с, J=8,2 Гц, 2H), 5,02 (с, J=11,6 Гц, 2H), 4,10-3,92 (м, 1H), 3,75 (ушир. с, 3H), 3,18 (с, 1H), 2,56 (с, 6H), 2,20 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,85-1,70 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 2H), 1,25-1,09 (м, 2H), 0,72 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,80 A 551,3	B
63		5-[(3S)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,46 (с, 1H), 7,37-7,23 (м, 5H), 6,84 (с, J=8,2 Гц, 2H), 4,56-4,41 (м, 2H), 4,25-4,11 (м, 1H), 3,77 (ушир. с, 3H), 3,18 (с, 1H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,22 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,05-1,90 (м, 2H), 1,45 (ушир. с, 2H), 1,16 (с, J=7,3 Гц, 2H), 0,72 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,83 A 508,3	A
64		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-(пиридин-2-ил)метокси]пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,65-8,47 (м, 1H), 7,98-7,86 (м, 1H), 7,63-7,36 (м, 4H), 6,85 (с, J=8,2 Гц, 2H), 4,65 (ушир. с, 2H), 4,27 (ушир. с, 1H), 3,57-3,30 (м, 1H), 2,56 (с, 6H), 2,25 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,11-1,91 (м, 4H), 1,45 (ушир. с, 2H), 1,22-1,11 (м, 2H), 0,72 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,59 A 509,3	A

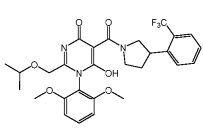
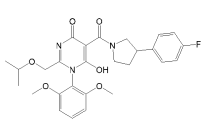
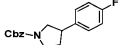
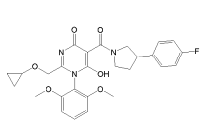
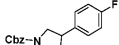
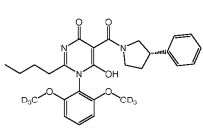
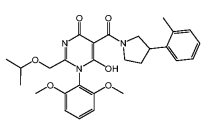
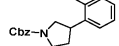
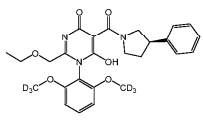
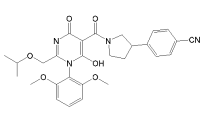
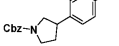
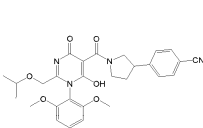
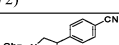
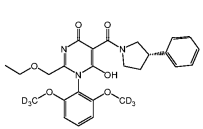
65		2-[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропириимидин-5-карбонил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрил		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,93-7,83 (м, 1H), 7,77 (ушир. с, 1H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,52-7,40 (м, 1H), 6,86 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,83-4,65 (м, 4H), 2,56 (с, 6H), 2,34-2,23 (м, 2H), 1,54-1,38 (м, 2H), 1,24-1,10 (м, 2H), 0,73 (т, J=7,2 Гц, 3H)	0,75 А 475,3	А
66		2-бутил-5-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,45 (с, 1H), 7,40-7,23 (м, 4H), 6,84 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,68 (с, J=10,4 Гц, 4H), 2,56 (с, 6H), 2,27-2,18 (м, 2H), 1,55-1,41 (м, 2H), 1,24-1,11 (м, 2H), 0,73 (т, J=7,2 Гц, 3H)	0,78 А 450,3	А
67		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-{3-[(4-фторфенил)метил]пирролидин-1-карбонил}-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	рацемический пирролидинамин	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,45 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (ушир. с, 1H), 7,07 (ушир. с, 3H), 6,83 (с, J=8,2 Гц, 2H), 3,79-3,74 (м, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,69 (ушир. с, 2H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,47-2,36 (м, 1H), 2,19 (ушир. с, 2H), 1,96-1,81 (м, 1H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,43 (ушир. с, 2H), 1,15 (с, J=6,7 Гц, 2H), 0,72 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,87 А 510,3	А
68		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	 7,62, 93,4% Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 25% MeOH:DEA/75% CO ₂ ; характеристики потока: 1,0 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,84 (с, J=4,4 Гц, 1H), 8,39-8,04 (м, 1H), 7,79-7,61 (м, 2H), 7,42 (т, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (с, J=8,4 Гц, 2H), 4,12-3,61 (м, 11H), 2,58-2,48 (м, 1H), 2,37 (ушир. с, 2H), 2,23-2,08 (м, 1H), 1,57 (квинт, J=7,6 Гц, 2H), 1,30-1,13 (м, 2H), 0,76 (т, J=7,4 Гц, 3H)	0,58 А 479,2	А
69		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,53-7,33 (м, 2H), 7,22-7,07 (м, 3H), 6,70 (с, J=8,6 Гц, 2H), 4,15 (ушир. с, 2H), 3,93-3,02 (м, 14H), 2,40 (ушир. с, 2H), 1,61-1,41 (м, 2H), 1,30-1,12 (м, 2H), 0,75 (т, J=7,2 Гц, 3H)	0,65 А 525,3	А
70		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	 6,77, 99% Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 25% MeOH:DEA/75% CO ₂ ; характеристики потока: 1,0 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,84 (с, J=4,4 Гц, 1H), 8,39-8,04 (м, 1H), 7,79-7,61 (м, 2H), 7,42 (т, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (с, J=8,4 Гц, 2H), 4,12-3,61 (м, 11H), 2,58-2,48 (м, 1H), 2,37 (ушир. с, 2H), 2,23-2,08 (м, 1H), 1,57 (квинт, J=7,6 Гц, 2H), 1,30-1,13 (м, 2H), 0,76 (т, J=7,4 Гц, 3H)	0,58 А 479,3	А
71		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбонил]-1,4-дигидропириимидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,77-8,67 (м, 2H), 7,73 (с, J=5,8 Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 6,85 (с, J=8,5 Гц, 2H), 3,76 (ушир. с, 4H), 3,07 (т, J=12,1 Гц, 1H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,25 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,88 (ушир. с, 2H), 1,68-1,38 (м, 4H), 1,22-1,05 (м, 2H), 0,72 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,59 А 479,3	А
72		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(4-фенилпиперидин-1-карбонил)-1,4-дигидропириимидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,23-7,16 (м, 3H), 6,82 (с, J=8,5 Гц, 2H), 3,74 (ушир. с, 5H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,15 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,92 (с, 2H), 1,77 (ушир. с, 2H), 1,48-1,38 (м, 2H), 1,20-1,08 (м, 2H), 0,72 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,86 А 492,3	В
73		5-(3-бензилпирролидин-1-карбонил)-2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	рацемический пирролидинамин	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,34-7,13 (м, 5H), 6,81 (с, J=8,5 Гц, 2H), 3,74 (ушир. с, 2H), 3,00 (с, J=8,9 Гц, 1H), 2,66 (ушир. с, 1H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,38 (ушир. с, 1H), 2,13 (ушир. с, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,42 (ушир. с, 2H), 1,18-1,08 (м, 2H), 0,71 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,87 А 492,3	А

74		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,48-7,37 (м, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,10 (т, J=8,9 Гц, 2H), 6,82 (с, J=8,5 Гц, 2H), 3,74 (ушир. с, 5H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,18 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,82-1,65 (м, 2H), 1,43 (дт, J=15,0, 7,6 Гц, 4H), 1,18-1,10 (м, 2H), 0,71 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,87 А 510,3	В
75		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	12,0, 87,4% Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 20% MeOH:0,1% DEA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 1,0 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 260 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,75-8,55 (м, 2H), 8,22-8,08 (м, 1H), 7,75-7,63 (м, 1H), 7,47 (кв, J=8,9 Гц, 1H), 6,91-6,76 (м, 2H), 3,82-3,35 (м, 6H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,25 (с, J=7,3 Гц, 2H), 1,44 (с, J=6,4 Гц, 2H), 1,15 (ушир. с, 2H), 0,77-0,65 (м, 3H)	0,58 А 479,2	А
76		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	10,3, 92% Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 20% MeOH:0,1% DEA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 1,0 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 260 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,75-8,55 (м, 2H), 8,22-8,08 (м, 1H), 7,75-7,63 (м, 1H), 7,47 (кв, J=8,9 Гц, 1H), 6,91-6,76 (м, 2H), 3,82-3,35 (м, 6H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,25 (с, J=7,3 Гц, 2H), 1,44 (с, J=6,4 Гц, 2H), 1,15 (ушир. с, 2H), 0,77-0,65 (м, 3H).	0,58 А 479,2	А
77		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	9,93, 99% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,91 (с, 1H), 7,43-7,23 (м, 3H), 7,08 (т, J=8,1 Гц, 2H), 6,82-6,69 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,58 (ушир. с, 2H), 2,46 (ушир. с, 6H), 2,22-2,06 (м, 3H), 1,87 (с, 2H), 1,36 (с, J=6,7 Гц, 2H), 1,08 (ушир. с, 2H), 0,70-0,59 (м, 3H).	0,87 А 496,1	А
78		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	9,81, 99,5% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,97 (с, 1H), 7,49-7,32 (м, 2H), 7,15 (дт, J=18,5, 8,7 Гц, 2H), 7,06 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,87-6,74 (м, 2H), 3,74-3,19 (м, 6H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,34-2,22 (м, 1H), 2,16 (с, J=6,7 Гц, 2H), 1,42 (с, J=5,8 Гц, 2H), 1,20-1,10 (м, 2H), 0,77-0,65 (м, 3H)	0,84 А 496,1	А
79		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	9,93, 99% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,50-7,30 (м, 3H), 7,14 (т, J=7,9 Гц, 2H), 6,88-6,75 (м, 2H), 3,79-3,61 (м, 6H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,30-2,09 (м, 3H), 1,48-1,37 (м, 2H), 1,22-1,10 (м, 2H), 0,81-0,65 (м, 3H)	0,83 А 496,1	А
80		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	10,72, 92% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,97 (с, 1H), 7,53-7,31 (м, 2H), 7,23-7,11 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89-6,76 (м, 2H), 3,74-3,24 (м, 6H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,32-2,22 (м, 1H), 2,16 (с, J=6,4 Гц, 2H), 1,43 (ушир. с, 2H), 1,15 (ушир. с, 2H), 0,78-0,65 (м, 3H)	0,87 А 496,2	А

81		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,93, 99% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,41-7,29 (м, 3H), 7,13 (с, J=4,6 Гц, 2H), 6,81-6,70 (м, 2H), 3,88-3,81 (м, 2H), 3,74 (ушир. с, 4H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,29-3,19 (м, 2H), 2,52 (ушир. с, 6H), 1,92 (с, 3H), 0,96 (дт, J=13,4, 6,9 Гц, 3H)	0,81 А 498,2	А
82		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 12,0, 87,4% Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 20% MeOH:0,1% DEA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 1,0 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 260 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,72-8,46 (м, 2H), 7,58-7,37 (м, 2H), 6,90-6,76 (м, 2H), 3,97 (с, J=8,9 Гц, 2H), 3,80-3,62 (м, 5H), 3,31 (дд, J=12,7, 6,6 Гц, 2H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,05-0,94 (м, 3H)	0,52 А 481,2	А
83		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,72, 92% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,45 (ушир. с, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,20-7,02 (м, 4H), 6,87-6,77 (м, 2H), 3,97 (с, J=6,1 Гц, 2H), 3,80-3,63 (м, 5H), 3,31 (ушир. с, 2H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,29 (ушир. с, 1H), 1,97 (ушир. с, 1H), 1,04-0,88 (м, 3H)	0,79 А 498,2	А
84		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,81, 99,5% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,53-7,41 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 1H), 7,15 (ушир. с, 4H), 6,90-6,68 (м, 2H), 3,97 (с, J=5,8 Гц, 2H), 3,85-3,60 (м, 4H), 3,34-3,25 (м, 2H), 3,21-3,17 (м, 1H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,28 (ушир. с, 1H), 2,04-1,90 (м, 1H), 0,99 (с, J=6,4 Гц, 3H)	0,79 А 498,3	А
85		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,3, 92% Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 20% MeOH:0,1% DEA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 1,0 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 260 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,72-8,46 (м, 2H), 7,58-7,37 (м, 2H), 6,90-6,76 (м, 2H), 3,97 (с, J=8,9 Гц, 2H), 3,80-3,62 (м, 5H), 3,31 (дд, J=12,7, 6,6 Гц, 2H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,05-0,94 (м, 3H)	0,52 А 481,2	А
86		2-бутил-3-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,48-7,40 (м, 1H), 7,37-6,98 (м, 7H), 2,56 (с, 6H), 2,39-2,09 (м, 6H), 2,02-1,85 (м, 1H), 1,58-1,43 (м, 2H), 1,21-1,04 (м, 6H), 0,99 (ушир. с, 2H), 0,78-0,59 (м, 3H)	1,05 А 474,2	А
87		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	рацемический пирролидинамин	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,50-7,42 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,14 (ушир. с, 2H), 6,84 (с, J=7,9 Гц, 2H), 4,00-3,50 (м, 2H), 3,46-3,35 (м, 1H), 2,59-2,54 (м, 6H), 2,24 (с, J=6,7 Гц, 3H), 1,99-1,82 (м, 1H), 1,52-1,39 (м, 2H), 1,22-1,09 (м, 2H), 0,71 (с, J=7,6 Гц, 3H)	0,91 А 496,0	А

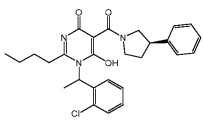
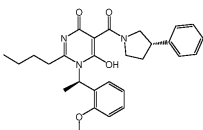
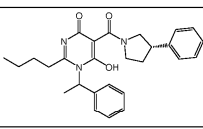
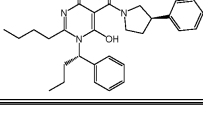
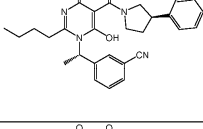
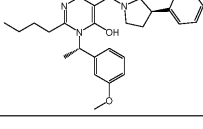
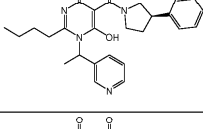
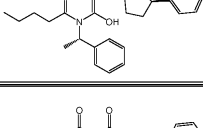
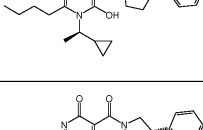
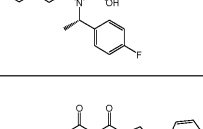
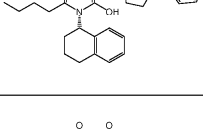
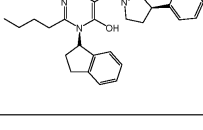
88		2-бутил-5-[3-(3-хлорфенил)азетидин-1-карбонил]-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,48-7,35 (м, 3H), 7,34-7,27 (м, 2H), 6,83 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,39 (т, J=9,3 Гц, 2H), 3,85 (с, J=6,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 6H), 2,54 (с, 2H), 2,22 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,43 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,19-1,09 (м, 2H), 0,70 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,87 А 498,0	А
89		2-бутил-3-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	рацемический пирролидинамин	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,48-7,26 (м, 5H), 7,18-7,07 (м, 2H), 3,61-3,23 (м, 8H), 2,37-2,17 (м, 2H), 2,17-2,09 (м, 2H), 2,01-1,83 (м, 1H), 1,56-1,45 (м, 2H), 1,22-1,04 (м, 6H), 1,01-0,93 (м, 2H), 0,73 (с, J=7,9 Гц, 3H)	1,06 А 492,1	А
90		2-бутил-3-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,31 (ушир. с, 8H), 2,45-1,99 (м, 13H), 1,72-1,58 (м, 2H), 1,16 (ушир. с, 8H), 0,80 (т, J=7,3 Гц, 3H)	1,05 А 474,3	А
91		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,32 (ушир. с, 6H), 6,92-6,77 (м, 2H), 5,77 (с, 1H), 3,96-3,21 (м, 10H), 2,31-2,16 (м, 3H), 2,01-1,86 (м, 1H), 1,53-1,37 (м, 2H), 1,21-1,11 (м, 2H), 0,71 (с, J=8,1 Гц, 3H)	0,88 А 478,1	А
92		5-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 12,48, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,35-7,52 (м, 3H), 7,22-7,35 (м, 2H), 6,72-6,84 (м, 2H), 3,86-3,93 (м, 2H), 3,19-3,86 (м, 12H), 2,17-2,32 (м, 1H), 1,93-2,08 (м, 1H), 0,80-0,93 (м, 6H)	1,26 А 528,0	А
93		1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,33-7,46 (м, 2H), 7,23-7,33 (м, 1H), 7,10-7,22 (м, 2H), 6,71-6,85 (м, 2H), 3,89 (с, J=10,01 Гц, 2H), 3,19-3,77 (м, 12H), 2,18-2,29 (м, 1H), 1,93-2,05 (м, 1H), 0,87 (дд, J=5,72, 10,60 Гц, 6H)	1,18 А 512,1	А
94		1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,93, 99% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,33 (с, J=6,31 Гц, 3H), 7,04-7,18 (м, 3H), 6,63-6,77 (м, 1H), 3,72 (с, J=8,58 Гц, 2H), 2,91-3,64 (м, 12H), 2,14-2,33 (м, 1H), 1,77-1,91 (м, 1H), 0,82 (дд, J=5,60, 13,59 Гц, 6H)	1,21 А 512,3	А

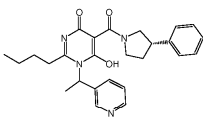
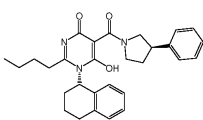
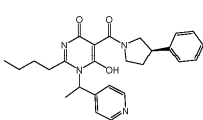
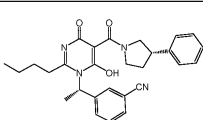
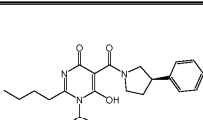
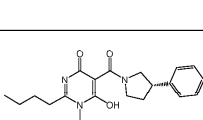
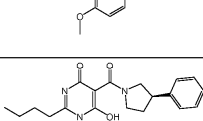
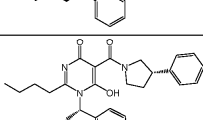
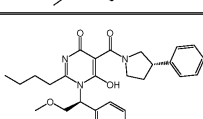
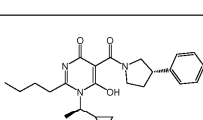
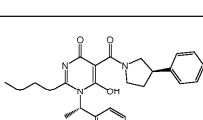
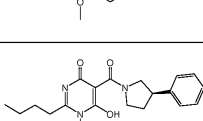
95		1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,72, 92% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% ПА/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 7,42-7,54 (м, 1H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,10-7,17 (м, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H), 6,91-6,98 (м, 1H), 6,73-6,85 (м, 2H), 4,08 (ушир. с, 2H), 3,76-3,85 (м, 6H), 3,65-3,72 (м, 2H), 3,54-3,63 (м, 1H), 3,42-3,53 (м, 3H), 2,26-2,40 (м, 1H), 2,01-2,14 (м, 1H), 1,01 (ушир. с, 6H)	1,34 A 512,3	A
96		2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,44-7,53 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 4H), 7,16-7,26 (м, 1H), 6,76-6,89 (м, 2H), 3,74-3,85 (м, 6H), 3,66 (ушир. с, 2H), 3,54-3,63 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 2H), 2,40-2,54 (м, 2H), 2,25-2,39 (м, 1H), 2,01-2,15 (м, 1H), 1,33-1,50 (м, 2H), 0,53-0,68 (м, 1H), 0,25-0,42 (м, 2H), -0,22--0,09 (м, 2H)	1,46 A 490,1	A
97		1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,81, 99,5% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% ПА/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,39-7,48 (м, 1H), 7,31-7,38 (м, 1H), 7,09-7,20 (м, 2H), 7,05 (т, J=8,29 Гц, 1H), 6,73-6,85 (м, 2H), 2,83-3,98 (м, 12H), 2,27 (ушир. с, 1H), 1,86-2,02 (м, 1H), 0,76-0,93 (м, 6H)	1,23 A 512,3	A
98		1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(2-метилфенил)пирролидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 14,99, >99% Lux Cellulose-4 21 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% ПА: гептан (1:1)/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,22-7,29 (м, 1H), 7,06-7,21 (м, 4H), 6,70-6,83 (м, 2H), 3,18-3,88 (м, 14H), 2,27-2,36 (м, 3H), 2,12-2,23 (м, 1H), 1,83-1,99 (м, 1H), 0,85 (дд, J=5,85, 15,44 Гц, 6H)	1,22 A 508,1	A
99		1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-5-[3-[2-(трифторметил)фенил]пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,27, >99% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,22-7,29 (м, 1H), 7,06-7,21 (м, 4H), 6,70-6,83 (м, 2H), 3,18-3,88 (м, 14H), 2,27-2,36 (м, 3H), 2,12-2,23 (м, 1H), 1,83-1,99 (м, 1H), 0,85 (дд, J=5,85, 15,44 Гц, 6H)	1,41 A 562,4	A
100		2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,93, 99% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% ПА/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,22-7,27 (м, 1H), 7,12-7,22 (м, 4H), 6,89-7,03 (м, 1H), 6,53-6,67 (м, 1H), 3,74 (с, J=13,43 Гц, 2H), 3,58 (ушир. с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,46 (ушир. с, 1H), 3,24-3,39 (м, 2H), 3,18-3,25 (м, 1H), 3,03-3,15 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 1H), 0,07-0,21 (м, 2H), -0,07-0,06 (м, 2H)	1,26 A 510,2	A

101		1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-5-[3-[2-(трифторметил)фенил]пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,02, 98,8% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Измер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,59-7,77 (м, 3H), 7,32-7,52 (м, 2H), 6,69-6,88 (м, 2H), 3,18-3,95 (м, 14H), 2,17-2,30 (м, 1H), 1,98-2,13 (м, 1H), 0,75-0,91 (м, 6H)	1,46 A 562,0	A
102		1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,7, 90% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Измер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,30-7,38 (м, 2H), 7,08-7,25 (м, 3H), 6,75-6,87 (м, 2H), 3,21-4,00 (м, 14H), 2,19-2,34 (м, 1H), 1,88-2,01 (м, 1H), 0,84-0,97 (м, 6H)	1,34 A 512,3	A
103		2-(2,6-диметоксифенил)-1-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,7, 90% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Измер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,30-7,38 (м, 2H), 7,08-7,25 (м, 3H), 6,75-6,87 (м, 2H), 3,21-4,00 (м, 14H), 2,19-2,34 (м, 1H), 1,88-2,01 (м, 1H), 0,84-0,97 (м, 6H)	1,26 A 510,2	A
104		1-[2,6-бис(2H ₃)метоксифенил]-2-бутил-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,39-7,53 (м, 1H), 7,19-7,35 (м, 5H), 6,77-6,88 (м, 2H), 3,80-3,94 (м, 1H), 3,56-3,70 (м, 2H), 3,23-3,51 (м, 2H), 2,14-2,34 (м, 3H), 1,86-2,03 (м, 1H), 1,36-1,54 (м, 2H), 1,08-1,23 (м, 2H), 0,62-0,80 (м, 3H)	1,68 B 484,1	A
105		1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(2-метилфенил)пирролидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 12,72, >99% Lux Cellulose-4 21 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA:гептан (1:1)/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Измер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,35-7,45 (м, 1H), 7,26 (с, J=6,48 Гц, 1H), 7,06-7,20 (м, 3H), 6,71-6,84 (м, 2H), 3,88 (с, J=14,73 Гц, 2H), 3,20-3,83 (м, 12H), 2,27-2,36 (м, 3H), 2,13-2,25 (м, 1H), 1,84-1,99 (м, 1H), 0,87 (дд, J=5,85, 14,60 Гц, 6H)	1,23 A 507,9	A
106		1-[2,6-бис(2H ₃)метоксифенил]-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,37-7,45 (м, 1H), 7,21-7,36 (м, 5H), 6,70-6,85 (м, 2H), 3,82-3,95 (м, 2H), 3,14-3,75 (м, 7H), 2,17-2,37 (м, 1H), 1,86-2,01 (м, 1H), 0,89-1,06 (м, 3H)	1,37 A 486,0	A
107		4-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрил	 5,72, 97,2% Chiralpak AS-H 4,6 × 250 мм; подвижная фаза: 20% MeOH/80% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Измер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,37-7,45 (м, 1H), 7,21-7,36 (м, 5H), 6,70-6,85 (м, 2H), 3,82-3,95 (м, 2H), 3,14-3,75 (м, 7H), 2,17-2,37 (м, 1H), 1,86-2,01 (м, 1H), 0,89-1,06 (м, 3H)	1,23 A 519,2	A
108		4-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрил	 4,55, >99,0% Chiralpak AS-H 4,6 × 250 мм; подвижная фаза: 20% MeOH/80% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Измер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,72-7,84 (м, 2H), 7,48-7,60 (м, 2H), 7,30-7,44 (м, 1H), 6,68-6,81 (м, 2H), 3,84 (с, J=14,95 Гц, 2H), 3,19-3,77 (м, 12H), 2,23-2,32 (м, 1H), 1,88-1,99 (м, 1H), 0,86 (дд, J=5,30, 13,90 Гц, 6H)	1,22 A 519,2	A
109		1-[2,6-бис(2H ₃)метоксифенил]-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,35-7,44 (м, 1H), 7,20-7,34 (м, 5H), 6,70-6,83 (м, 2H), 3,87 (с, J=14,34 Гц, 2H), 3,33-3,75 (м, 5H), 3,17-3,33 (м, 2H), 2,19-2,32 (м, 1H), 1,87-1,98 (м, 1H), 0,89-1,04 (м, 3H)	1,35 A 486,1	A

110		1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилазетидин-1-карбонил)-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,31-7,39 (м, 5H), 7,21-7,27 (м, 1H), 6,75 (с, J=8,41 Гц, 2H), 3,72-4,38 (м, 7H), 3,71 (ушир. с, 6H), 3,19-3,29 (м, 1H), 0,85 (с, J=6,06 Гц, 6H)	1,15 A 480,1	B
111		1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(4-метилфенил)азетидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,35 (т, J=8,20 Гц, 1H), 7,20-7,27 (м, 2H), 7,10-7,17 (м, 2H), 6,74 (с, J=8,16 Гц, 1H), 4,28 (ушир. с, 2H), 3,19-4,04 (м, 13H), 2,26 (ушир. с, 3H), 1,91 (с, 2H), 0,84 (с, J=5,81 Гц, 6H)	1,30 A 494,4	B
112		2-бутил-3-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (с, 1H), 7,32 (м, 5H), 4,01 (с, 6H), 3,89 (м, 2H), 3,49 (м, 3H), 2,42 (м, 3H), 2,18-2,04 (м, 1H), 1,70-1,53 (м, 2H), 1,36-1,20 (м, 2H), 0,84 (м, 3H)	1,95 C 480,1	A
113		2-бутил-3-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (с, 1H), 7,30 (м, 5H), 4,00 (с, 6H), 3,88 (м, 2H), 3,48 (м, 3H), 2,41 (м, 3H), 2,17-1,98 (м, 1H), 1,69-1,49 (м, 2H), 1,28 (м, 2H), 0,83 (м, 3H)	1,95 C 480,1	A
114		2-бутил-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,02 (м, 9H), 3,74-2,88 (м, 5H), 2,37 (с, J=9,2 Гц, 2H), 2,18 (ушир. с, 2H), 1,92 (ушир. с, 2H), 1,76-1,09 (м, 4H), 0,97-0,48 (м, 6H)	1,67 A 478,0	A
115		2-бутил-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 12,48, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,44-6,89 (м, 9H), 3,97-3,09 (м, 5H), 2,42 (ушир. с, 2H), 2,24 (ушир. с, 2H), 1,90 (с, 2H), 1,73-1,09 (м, 4H), 1,00-0,68 (м, 6H).	1,79 A 478,0	A
116		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,46-6,85 (м, 10H), 5,47 (ушир. с, 1H), 4,34-3,41 (м, 7H), 3,26 (с, 3H), 2,93-2,59 (м, 2H), 2,28-1,78 (м, 2H), 1,54 (ушир. с, 2H), 1,40-1,12 (м, 2H), 0,97-0,51 (с, 3H)	1,65 A 475,9	A
117		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,41-6,99 (м, 10H), 3,94-3,30 (м, 5H), 2,17 (ушир. с, 1H), 1,87 (с, 1H), 1,74 (ушир. с, 3H), 1,44 (ушир. с, 1H), 1,21-0,92 (м, 3H), 0,67 (ушир. с, 3H).	1,63 A 446,0	A
118		2-бутил-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 9,81, 99,5% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,53-7,05 (м, 9H), 4,10-3,23 (м, 5H), 2,46-2,32 (м, 1H), 2,24 (ушир. с, 2H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,73-1,11 (м, 4H), 0,96-0,70 (м, 6H)	1,66 A 478,1	A
119		2-бутил-5-[3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 10,72, 92% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,06 (с, J=9,0 Гц, 9H), 4,00-3,08 (м, 5H), 2,24 (ушир. с, 2H), 1,90 (ушир. с, 2H), 1,69-1,14 (м, 4H), 1,07-0,55 (м, 6H)	1,71 A 478,4	A
120		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,36-7,13 (м, 5H), 6,92-6,78 (м, 1H), 6,76-6,67 (м, 2H), 6,65-6,53 (м, 1H), 4,15-3,75 (м, 1H), 3,65 (ушир. с, 3H), 3,46-3,07 (м, 4H), 2,29-2,16 (м, 1H), 1,99-1,86 (м, 1H), 1,77 (ушир. с, 3H), 1,57-0,93 (м, 4H), 0,81-0,45 (м, 3H).	1,56 A 476,4	A

121		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,09 (м, 10H), 4,23-3,17 (м, 5H), 2,41 (ушир. с, 1H), 2,23 (ушир. с, 1H), 1,90 (с, 2H), 1,66-1,00 (м, 4H), 0,94-0,51 (м, 6H)	1,82 A 460,0	A
122		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-(2-метоксифенил)этил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,54-7,45 (м, 1H), 7,37-7,15 (м, 6H), 7,05-6,73 (м, 2H), 4,03-3,13 (м, 5H), 2,93-2,57 (м, 2H), 2,20 (ушир. с, 1H), 2,03-1,68 (м, 4H), 1,62-1,01 (м, 4H), 0,78 (ушир. с, 3H).	1,83 A 476,1	A
123		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,07 (м, 10H), 4,02-3,05 (м, 5H), 2,22 (ушир. с, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,86- 1,72 (м, 3H), 1,52 (ушир. с, 1H), 1,40-0,95 (м, 3H), 0,89-0,59 (м, 3H)	1,71 A 446,0	A
124		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-фенилпропил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,51-6,99 (м, 10 H), 4,01-3,13 (м, 5H), 2,43 (ушир. с, 1H), 2,30-2,06 (м, 2H), 1,90 (с, 1H), 1,71-0,97 (м, 4H), 0,94-0,47 (м, 6H)	1,73 A 460,2	A
125		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилэтил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,38-7,19 (м, 10H), 4,03-3,13 (м, 5H), 2,64 (ушир. с, 2H), 2,23 (ушир. с, 1H), 2,03-1,89 (м, 1H), 1,83 (ушир. с, 3H), 1,61-1,08 (м, 4H), 0,75 (ушир. с, 3H)	1,68 A 446,1	A
126		2-бутил-3-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,47-6,83 (м, 5H), 4,05-3,44 (м, 5H), 2,58 (ушир. с, 1H), 2,20 (ушир. с, 1H), 1,99-1,81 (м, 2H), 1,63-1,24 (м, 6H), 0,86 (с, J=7,6 Гц, 3H), 0,64-- 0,26 (м, 4H)	1,74 A 410,1	A
127		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,52-6,91 (м, 10H), 4,55-3,76 (м, 4H), 3,61-3,07 (м, 6H), 2,94-2,57 (м, 2H), 2,21 (ушир. с, 1H), 1,90 (с, 1H), 1,69- 1,12 (м, 4H), 0,96-0,61 (м, 3H).	1,64 A 476,2	B
128		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-фенилпропил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,45-7,10 (м, 10H), 3,89 (с, 5H), 2,43 (ушир. с, 1H), 2,24 (ушир. с, 2H), 1,90 (с, 1H), 1,74-0,97 (м, 4H), 0,93- 0,52 (м, 6H).	1,74 A 459,9	B
129		2-бутил-6-гидрокси-3-(2-метил-1-фенилпропил)-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,58 (ушир. с, 1H), 7,43-7,17 (м, 9H), 6,39 и 4,79 (ушир. с, 1H), 3,95-3,12 (м, 5H), 2,90 (ушир. с, 2H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,24 (ушир. с, 1H), 1,90 (с, 1H), 1,78-1,62 (м, 1H), 1,41 (ушир. с, 1H), 1,26-1,06 (м, 2H), 0,99-0,38 (м, 9H)	1,73 A 474,0	B
130		2-бутил-6-гидрокси-3-(2-метил-1-фенилпропил)-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,54 (ушир. с, 1H), 7,38-7,04 (м, 9H), 6,35 и 4,78 (ушир. с, 1H), 3,67-3,05 (м, 5H), 3,01-2,79 (м, 2H), 2,36 (ушир. с, 1H), 2,21 (ушир. с, 1H), 1,86 (ушир. с, 1H), 1,68 (ушир. с, 1H), 1,38 (ушир. с, 1H), 1,25-0,98 (м, 2H), 0,97-0,26 (м, 9H)	1,72 A 474,0	B
131		2-бутил-3-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,61-6,79 (м, 5H), 3,94-3,27 (м, 5H), 2,59 (ушир. с, 2H), 2,21 (ушир. с, 21H), 2,00-1,83 (м, 2H), 1,62-1,19 (м, 7H), 0,86 (с, J=7,6 Гц, 3H), 0,61-- 0,01 (м, 4H)	1,62 A 410,1	B
132		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-фенилэтил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,43-6,94 (м, 10H), 4,11-3,04 (м, 5H), 2,22 (ушир. с, 1H), 1,90 (с, 1H), 1,85- 1,70 (м, 3H), 1,67-0,97 (м, 4H), 0,73 (ушир. с, 3H)	1,74 A 446,1	B
133		2-бутил-3-[1-(2-хлорфенил)этил]-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,80-7,60 (м, 1H), 7,49-7,08 (м, 9H), 3,93-2,94 (м, 5H), 2,21 (ушир. с, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,80 (ушир. с, 3H), 1,58-1,05 (м, 4H), 0,89-0,61 (м, 3H)	1,80 A 480,3	B

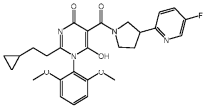
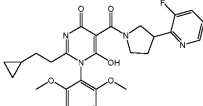
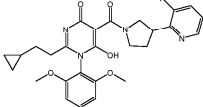
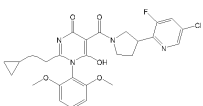
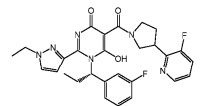
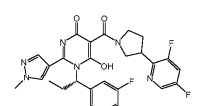
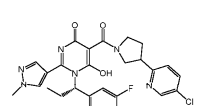
134		2-бутил-3-[1-(2-хлорфенил)этил]-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,68 (ушир. с, 1H), 7,45-6,96 (м, 9H), 4,23-3,09 (м, 5H), 2,76-2,53 (м, 2H), 2,17 (ушир. с, 1H), 1,95-1,64 (м, 4H), 1,54-1,04 (м, 4H), 0,81-0,57 (м, 3H)	1,85 A 480,1	B
135		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1R)-1-(2-метоксифенил)этил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,49 (дд, J=18,0, 7,9 Гц, 1H), 7,40-7,07 (м, 6H), 7,01-6,59 (м, 2H), 3,99-2,96 (м, 8H), 2,90-2,59 (м, 2H), 2,26-2,09 (м, 1H), 1,90 (ушир. с, 1H), 1,79 (ушир. с, 3H), 1,51 (ушир. с, 1H), 1,36-0,97 (м, 3H), 0,80 (ушир. с, 3H)	1,83 A 476,1	B
136		2-бутил-6-гидрокси-3-(1-фенилэтил)-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,44-7,06 (м, 10H), 3,97-3,04 (м, 5H), 2,22 (ушир. с, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,84-1,73 (м, 3H), 1,63-1,02 (м, 4H), 0,96-0,51 (м, 3H)	1,71 A 446,3	B
137		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилбутил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,43-7,21 (м, 10H), 3,68-2,85 (м, 5H), 2,42-2,17 (м, 3H), 1,90 (ушир. с, 1H), 1,46-1,05 (м, 4H), 1,02-0,47 (м, 8H)	1,78 A 474,4	B
138		3-[(1S)-1-{2-бутил-4-гидрокси-6-оксо-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,6-дигидропиримидин-1-ил}этил]бензонитрил		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,63 (ушир. с, 2H), 7,50 (с, J=14,0 Гц, 2H), 7,36-7,17 (м, 4H), 7,10 (ушир. с, 1H), 3,98-3,27 (м, 5H), 2,95-2,69 (м, 2H), 2,18 (ушир. с, 2H), 1,82 (ушир. с, 3H), 1,66-1,23 (м, 4H), 0,83 (ушир. с, 3H)	1,43 A 471,1	B
139		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		(Пики ЯМР слишком слабы для суммирования)	1,56 A 476,3	B
140		2-бутил-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-[1-(пиридин-3-ил)этил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,39 (с, J=11,6 Гц, 2H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,42-6,93 (м, 6H), 3,96-2,95 (м, 5H), 2,26-2,00 (м, 2H), 1,80 (ушир. с, 3H), 1,60-1,09 (м, 4H), 0,78 (ушир. с, 3H)	1,17 A 447,2	B
141		2-бутил-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,43-7,11 (м, 10H), 4,00-2,98 (м, 5H), 2,63 (ушир. с, 2H), 2,23 (ушир. с, 1H), 2,01-1,77 (м, 4H), 1,61-1,11 (м, 4H), 0,76 (ушир. с, 3H)	169 A 446,1	B
142		2-бутил-3-[(1R)-1-циклопропилэтил]-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,54-7,02 (м, 5H), 4,00-3,12 (м, 5H), 2,91-2,57 (м, 2H), 2,24 (ушир. с, 1H), 2,03-1,87 (м, 2H), 1,66-1,30 (м, 7H), 0,89 (с, J=9,2 Гц, 3H), 0,61-0,02 (м, 4H)	1,60 A 410,1	B
143		2-бутил-3-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,36-7,07 (м, 9H), 3,68 (с, J=9,7 Гц, 2H), 3,46-3,10 (м, 3H), 2,95-2,59 (м, 2H), 2,20 (ушир. с, 1H), 1,97-1,65 (м, 4H), 1,64-0,97 (м, 4H), 0,76 (ушир. с, 3H)	1,54 A 464,2	B
144		2-бутил-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,34-6,81 (м, 8H), 6,74-6,48 (м, 1H), 5,26 (ушир. с, 1H), 3,87-2,86 (м, 5H), 2,86-2,58 (м, 4H), 2,40-2,08 (м, 2H), 2,08-1,82 (м, 4H), 1,74 (ушир. с, 1H), 1,58 (с, J=6,5 Гц, 1H), 1,33 (с, J=6,6 Гц, 2H), 1,03-0,42 (м, 3H)	1,66 A 472,2	B
145		2-бутил-3-[(1R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,44-7,01 (м, 8H), 6,97-6,67 (м, 1H), 5,77 (с, J=8,3 Гц, 1H), 3,94-3,03 (м, 5H), 3,00-2,69 (м, 4H), 2,43 (ушир. с, 1H), 2,29-1,99 (м, 2H), 1,96-1,55 (м, 3H), 1,52-1,03 (м, 2H), 1,00-0,40 (м, 3H)	1,60 A 458,2	B

146		2-бутил-6-гидроксн-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-[1-(пиридин-3-ил)этил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,37 (с, J=12,6 Гц, 2H), 7,53 (с, J=17,6 Гц, 1H), 7,39-7,06 (м, 6H), 4,08-3,01 (м, 5H), 2,18 (ушир. с, 1H), 1,93-1,65 (м, 4H), 1,58-1,03 (м, 4H), 0,76 (ушир. с, 3H)	1,18 A 447,4	B
147		2-бутил-6-гидроксн-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,36-6,99 (м, 7H), 6,98-6,55 (м, 2H), 5,34 (с, J=9,4 Гц, 1H), 4,20-3,02 (м, 5H), 3,00-2,62 (м, 4H), 2,40-1,84 (м, 6H), 1,81-1,56 (м, 2H), 1,52-1,06 (м, 2H), 0,96-0,45 (м, 3H)	1,69 A 472,3	B
148		2-бутил-6-гидроксн-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-[1-(пиридин-4-ил)этил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52-8,24 (м, 2H), 7,30-7,06 (м, 7H), 5,80-5,36 (м, 1H), 3,72-2,96 (м, 5H), 2,92-2,55 (м, 2H), 2,16 (ушир. с, 1H), 1,85 (с, 1H), 1,76 (ушир. с, 3H), 1,63-1,00 (м, 4H), 0,78 (ушир. с, 3H)	1,15 A 447,0	B
149		3-[(1S)-1-(2-бутил-4-гидроксн-6-оксо-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,6-дигидропиримидин-1-ил)этил]бензонитрил		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,70 (ушир. с, 2H), 7,53 (ушир. с, 2H), 7,39-7,07 (м, 5H), 5,52 (ушир. с, 1H), 4,03-3,08 (м, 5H), 2,97-2,62 (м, 2H), 2,29-1,95 (м, 2H), 1,83 (ушир. с, 3H), 1,70-1,19 (м, 4H), 0,84 (ушир. с, 3H)	1,42 A 471,3	B
150		2-бутил-6-гидроксн-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-(пропан-2-ил)-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,36-7,19 (м, 5H), 4,47 (ушир. с, 1H), 4,06-3,01 (м, 5H), 2,88-2,65 (м, 2H), 2,24 (ушир. с, 1H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,61 (ушир. с, 2H), 1,50 (с, J=9,5 Гц, 6H), 1,38 (ушир. с, 2H), 0,91 (с, J=8,2 Гц, 3H)	1,44 A 384,2	B
151		2-бутил-6-гидроксн-3-[(1S)-1-(2-метоксифенил)этил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,49 (с, J=8,5 Гц, 1H), 7,39-7,12 (м, 6H), 7,02-6,83 (м, 2H), 5,31-5,02 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,71-2,98 (м, 5H), 2,81-2,56 (м, 2H), 2,26-2,06 (м, 2H), 1,96-1,68 (м, 3H), 1,61-1,01 (м, 4H), 0,90-0,64 (м, 3H)	1,73 A 476,3	B
152		2-бутил-6-гидроксн-3-[(1S)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,15 (м, 10H), 5,43 (ушир. с, 1H), 4,38-3,10 (м, 10H), 2,94-2,58 (м, 2H), 2,21 (ушир. с, 1H), 1,90 (с, 1H), 1,70-1,08 (м, 4H), 0,99-0,61 (м, 3H)	1,64 A 476,2	B
153		2-бутил-6-гидроксн-3-[(1S)-1-фенилбутил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,40-7,20 (м, 10H), 4,07-3,08 (м, 5H), 3,00-2,57 (м, 2H), 2,44-2,17 (м, 3H), 1,90 (ушир. с, 1H), 1,65-1,10 (м, 4H), 0,98-0,43 (м, 6H)	1,82 A 474,2	B
154		2-бутил-6-гидроксн-3-[(1S)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,10 (м, 10H), 5,46 (ушир. с, 1H), 4,42-3,08 (м, 10H), 2,98-2,58 (м, 2H), 2,25-2,09 (м, 1H), 1,90 (с, 1H), 1,71-0,99 (м, 4H), 0,93-0,59 (м, 3H)	1,65 A 476,2	B
155		2-бутил-3-[(1R)-1-циклопропилэтил]-6-гидроксн-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,37-7,13 (м, 5H), 3,94-3,06 (м, 5H), 2,56 (ушир. с, 2H), 2,20 (ушир. с, 1H), 1,90 (с, J=9,8 Гц, 1H), 1,64-1,21 (м, 7H), 0,85 (с, J=9,5 Гц, 3H), 0,59-0,03 (м, 4H)	1,60 A 410,1	C
156		2-бутил-6-гидроксн-3-[(1S)-1-(2-метоксифенил)этил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,44 (дд, J=17,5, 7,8 Гц, 1H), 7,32-7,05 (м, 6H), 6,99-6,65 (м, 2H), 5,14 (т, J=7,3 Гц, 1H), 3,90-2,94 (м, 8H), 2,88-2,55 (м, 2H), 2,25-1,97 (м, 1H), 1,86 (с, 1H), 1,75 (ушир. с, 3H), 1,53-1,07 (м, 4H), 0,86-0,60 (м, 3H)	1,74 A 476,3	C
157		2-бутил-3-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-6-гидроксн-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,37-6,95 (м, 9H), 3,88-2,94 (м, 5H), 2,66 (с, J=18,2 Гц, 2H), 2,21 (ушир. с, 1H), 1,95-1,62 (м, 4H), 1,63-0,95 (м, 4H), 0,75 (ушир. с, 3H)	1,62 A 464,3	C

158		2-бутил-3-[(1R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,50-6,71 (м, 9H), 5,78 и 5,23 (с, J=7,9 Гц, 1H), 4,08 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 3,90-2,98 (м, 4H), 2,95-2,74 (м, 4H), 2,30-2,04 (м, 1H), 1,97-1,62 (м, 3H), 1,59-0,99 (м, 4H), 0,97-0,22 (м, 3H)	1,60 A 458,1	C
159		2-бутил-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-3-(пропан-2-ил)-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,32 (ушир. с, 5H), 4,48 (ушир. с, 1H), 3,85 (с, J=7,6 Гц, 1H), 3,72-3,53 (м, 2H), 3,44 (с, J=15,9 Гц, 2H), 2,84-2,58 (м, 2H), 2,24 (ушир. с, 1H), 2,01-1,84 (м, 1H), 1,61 (ушир. с, 2H), 1,54-1,43 (м, 6H), 1,43-1,23 (м, 2H), 1,00-0,75 (м, 3H)	1,61 A 406,3 (M+Na)	C
160		1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	10,40, 96,9% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA:гептан (1:1)/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	 ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,46-7,35 (м, 1H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,94-6,86 (м, 1H), 6,83-6,72 (м, 2H), 3,93-3,84 (м, J=13,0 Гц, 3H), 3,83-3,76 (м, J=14,1 Гц, 4H), 3,76-3,68 (м, J=18,8 Гц, 6H), 3,66-3,58 (м, 4H), 2,21-2,08 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 0,87 (ушир. д, J=12,3, 6,1 Гц, 6H)	1,28 A 524,3	A
161		1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	11,13, 97,1% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA:гептан (1:1)/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	 ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,41 (кв, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (ушир. д, J=7,4 Гц, 2H), 7,05-6,94 (м, 1H), 6,94-6,85 (м, 1H), 6,84-6,72 (м, 2H), 3,93-3,84 (м, J=12,1 Гц, 4H), 3,83-3,67 (м, 9H), 3,62 (ушир. с, 2H), 3,34-3,12 (м, 2H), 2,23-2,09 (м, 1H), 1,98 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 0,87 (ушир. д, J=11,9, 6,0 Гц, 6H)	1,28 A 524,4	A
162		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	 ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,51-7,35 (м, 2H), 7,26-7,15 (м, 1H), 7,09-6,97 (м, 1H), 6,86-6,71 (м, 2H), 3,88 (ушир. д, J=11,3 Гц, 3H), 3,79-3,68 (м, 6H), 3,64 (с, 4H), 3,51-3,19 (м, 1H), 2,31-2,16 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H), 0,88 (ушир. д, J=11,0, 6,1 Гц, 6H)	1,35 A 530,3	A
163		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	2,78, 95,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 2)	 ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42 (ушир. д, J=7,9 Гц, 2H), 7,19 (ушир. с, 1H), 7,03 (ушир. с, 1H), 6,88-6,72 (м, 2H), 3,90 (ушир. д, J=9,2 Гц, 3H), 3,72 (ушир. д, J=17,1 Гц, 6H), 3,63 (с, 4H), 3,36-3,21 (м, 1H), 2,23 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H), 0,87 (ушир. д, J=10,1, 6,1 Гц, 6H)	1,34 A 530,2	A

164		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,50-7,40 (м, 1H), 7,39-7,29 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,81 (ушир. т, J=9,9 Гц, 2H), 4,01-3,85 (м, 4H), 3,65-3,50 (м, 9H), 3,46-3,22 (м, 1H), 2,20 (ушир. д, J=10,1 Гц, 2H), 0,88 (ушир. дд, J=17,2, 5,6 Гц, 6H)	1,15 А 530,4	А
165		2-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрил	 5,68, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,81 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,45 (ушир. т, J=7,5 Гц, 2H), 6,80 (ушир. с, 2H), 3,90 (ушир. с, 4H), 3,72 (ушир. д, J=16,8 Гц, 9H), 3,54-3,19 (м, 1H), 2,32 (ушир. с, 1H), 2,06 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 0,88 (ушир. д, J=8,5 Гц, 6H)	1,08 А 518,9	А
166		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,9, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,48-7,30 (м, 2H), 7,17-7,03 (м, 2H), 6,79 (ушир. дд, J=13,6, 8,1 Гц, 2H), 3,98-3,82 (м, 4H), 3,80-3,58 (м, 9H), 3,41 (ушир. с, 1H), 2,31-2,10 (м, 2H), 0,87 (ушир. дд, J=18,4, 5,8 Гц, 6H)	1,14 А 529,9	А
167		2-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрил	 4,87, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,86-7,76 (м, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,57 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,50-7,30 (м, 2H), 6,79 (ушир. с, 2H), 3,90 (ушир. д, J=11,3 Гц, 4H), 3,76-3,39 (м, 9H), 3,33-3,20 (м, 1H), 2,32 (ушир. с, 1H), 2,06 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 0,87 (ушир. дд, J=14,5, 5,3 Гц, 6H)	1,07 А 518,9	А
168		2-(2-циклопропилэтил)-5-[3-(3,5-дифторпирдин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67 (ушир. с, 1H), 8,14-8,01 (м, 1H), 7,67 (ушир. д, J=6,5 Гц, 1H), 7,05 (ушир. т, J=8,5 Гц, 2H), 4,09-3,76 (м, 10H), 3,71-3,56 (м, 1H), 2,51 (ушир. д, J=6,7 Гц, 3H), 2,38-2,23 (м, 1H), 1,53 (ушир. с, 2H), 0,79 (ушир. с, 1H), 0,49 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,36 А 526,9	А
169		2-(2-циклопропилэтил)-5-[3-(3,5-дифторпирдин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66 (ушир. с, 1H), 8,10 (ушир. т, J=8,7 Гц, 1H), 7,65 (ушир. с, 1H), 7,13-6,95 (м, 2H), 4,16-3,82 (м, 10H), 3,80-3,65 (м, 1H), 2,59-2,38 (м, 3H), 2,37-2,24 (м, 1H), 1,53 (ушир. с, 2H), 0,78 (ушир. с, 1H), 0,48 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,24 А 527,4	А
170		5-[3-(5-хлорпирдин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,9, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,75 (ушир. с, 1H), 8,06 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,78-7,52 (м, 2H), 7,04 (ушир. с, 2H), 3,94 (ушир. д, J=17,1 Гц, 10H), 3,65 (ушир. с, 1H), 2,61-2,38 (м, 3H), 2,34-2,17 (м, 1H), 1,54 (ушир. с, 2H), 0,79 (ушир. с, 1H), 0,48 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,41 А 525,0	А

171		5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксидигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,76 (ушир. с, 1H), 8,08 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (дт, J=16,0, 8,1 Гц, 2H), 7,19-6,95 (м, 2H), 4,13-3,74 (м, 10H), 3,71-3,55 (м, 1H), 2,51 (ушир. д, J=6,2 Гц, 3H), 2,34-2,19 (м, 1H), 1,53 (ушир. д, J=6,6 Гц, 2H), 0,79 (ушир. д, J=3,5 Гц, 1H), 0,49 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,42 A 525,2	A
172		5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил]-2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксидигидропиримидин-4-он	нехиральный	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,85-8,69 (м, 1H), 8,12 (ушир. д, J=8,3 Гц, 1H), 8,03-7,86 (м, 1H), 7,64 (ушир. т, J=7,8 Гц, 1H), 7,02 (ушир. д, J=8,4 Гц, 2H), 6,99-6,85 (м, 1H), 4,80-4,43 (м, 4H), 3,95 (ушир. д, J=5,7 Гц, 6H), 2,52 (ушир. д, J=6,8 Гц, 2H), 1,55 (ушир. д, J=7,2 Гц, 2H), 0,79 (ушир. с, 1H), 0,48 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,42 A 523,4	A
173		2-(2-циклопропилэтил)-5-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксидигидропиримидин-4-он	нехиральный	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,64 (ушир. т, J=8,3 Гц, 1H), 7,55 (ушир. д, J=9,4 Гц, 1H), 7,49-7,35 (м, 2H), 7,03 (ушир. д, J=8,3 Гц, 2H), 3,94 (ушир. с, 6H), 3,85-3,74 (м, 2H), 2,58 (ушир. с, 8H), 2,44 (ушир. с, 2H), 1,53 (ушир. д, J=6,9 Гц, 2H), 0,79 (ушир. с, 1H), 0,49 (ушир. д, J=6,4 Гц, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,43 A 555,2	A
174		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-дизтилфенил)-6-гидроксидигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (ушир. д, J=18,3 Гц, 1H), 8,06 (ушир. т, J=10,3 Гц, 1H), 7,55 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 1H), 7,27-7,15 (м, 2H), 5,56 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 4,12-3,73 (м, 4H), 3,70 (ушир. т, J=6,3 Гц, 3H), 3,60 (ушир. т, J=9,6 Гц, 1H), 2,37-2,06 (м, 6H), 1,11-0,89 (м, 6H)	1,29 A 551,3	A
175		2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидроксидигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,71 (ушир. с, 1H), 8,00-7,81 (м, 1H), 7,66 (ушир. с, 2H), 7,14-6,93 (м, 2H), 4,16-3,71 (м, 11H), 2,61-2,37 (м, 3H), 2,35-2,15 (м, 1H), 1,54 (ушир. с, 2H), 0,79 (ушир. с, 1H), 0,49 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,24 A 508,9	A
176		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксидигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67 (ушир. с, 1H), 8,25 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,64 (ушир. с, 1H), 7,03 (ушир. с, 2H), 4,12-3,80 (м, 10H), 3,79-3,56 (м, 1H), 2,59-2,38 (м, 3H), 2,37-2,23 (м, 1H), 1,53 (ушир. с, 2H), 0,78 (ушир. с, 1H), 0,48 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,50 A 543,0	A

177		2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,7, >95,5% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,70 (ушир. с, 1H), 8,00-7,80 (м, 1H), 7,65 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 7,04 (ушир. с, 2H), 4,07-3,74 (м, 10H), 3,67 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 2,60-2,37 (м, 3H), 2,33-2,17 (м, 1H), 1,54 (ушир. с, 2H), 0,79 (ушир. с, 1H), 0,49 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,26 А 509,0	А
178		2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,59 (ушир. с, 1H), 7,89 (ушир. т, J=9,2 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 7,04 (ушир. с, 2H), 4,13-3,58 (м, 11H), 2,53 (ушир. д, J=7,1 Гц, 3H), 2,34 (ушир. с, 1H), 1,53 (ушир. с, 2H), 0,78 (ушир. с, 1H), 0,48 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,12 А 509,3	А
179		2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58 (ушир. с, 1H), 7,88 (ушир. т, J=8,7 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,61-7,51 (м, 1H), 7,04 (ушир. с, 2H), 4,13-3,82 (м, 10H), 3,77 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 2,61-2,40 (м, 3H), 2,34 (ушир. с, 1H), 1,54 (ушир. с, 2H), 0,79 (ушир. с, 1H), 0,48 (ушир. с, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,13 А 509,2	А
180		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(2-(2,6-диметоксифенил)-1-(2,6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,70 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 8,27 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,78-7,50 (м, 1H), 7,03 (ушир. т, J=9,1 Гц, 2H), 4,20-3,65 (м, 11H), 2,44 (ушир. с, 3H), 2,38-2,22 (м, 1H), 1,52 (ушир. д, J=7,1 Гц, 2H), 0,79 (ушир. с, 1H), 0,48 (ушир. д, J=7,4 Гц, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,31 А 543,3	А
181		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,37 (ушир. с, 1H), 8,05-7,82 (м, 1H), 7,76-7,58 (м, 1H), 7,37 (ушир. с, 1H), 7,19-6,88 (м, 2H), 6,71 (ушир. с, 1H), 6,19-5,86 (м, 1H), 4,17 (ушир. д, J=7,0 Гц, 4H), 3,93-3,60 (м, 1H), 3,59-3,25 (м, 3H), 2,35-2,01 (м, 4H), 1,35 (ушир. д, J=6,7 Гц, 3H), 0,94-0,64 (м, 3H)	1,28 А 553,4	А
182		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (ушир. с, 1H), 8,06-7,92 (м, 1H), 7,87 (ушир. т, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,03 (ушир. с, 1H), 6,90 (ушир. д, J=17,7 Гц, 2H), 3,85 (ушир. с, 4H), 3,68-3,53 (м, 1H), 3,46 (ушир. с, 3H), 3,32-3,13 (м, 1H), 2,36-1,99 (м, 4H), 0,87-0,64 (м, 3H)	1,17 А 557,0	А
183		5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,9, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,70-8,44 (м, 1H), 7,99 (ушир. с, 1H), 7,91-7,76 (м, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,48-7,28 (м, 1H), 7,05-6,83 (м, 3H), 3,86 (ушир. с, 4H), 3,71-3,23 (м, 5H), 2,39-2,13 (м, 3H), 2,10-1,96 (м, 1H), 0,75 (ушир. с, 3H)	1,22 А 555,5	А

184		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пирозол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,40 (ушир. с, 1H), 7,79 (ушир. д, J=7,7 Гц, 2H), 7,16-6,79 (м, 2H), 6,66 (ушир. с, 1H), 6,25-5,81 (м, 1H), 3,86 (ушир. с, 4H), 3,71-3,29 (м, 5H), 2,31-1,96 (м, 4H), 0,90-0,60 (м, 3H)	1,54 А 557,2	А
185		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пирозол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		8,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,59-8,35 (м, 1H), 7,81 (ушир. с, 1H), 7,71-7,52 (м, 1H), 7,47-7,28 (м, 1H), 7,11-6,84 (м, 2H), 6,72 (ушир. с, 1H), 6,07 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 3,86 (ушир. д, J=3,0 Гц, 4H), 3,69-3,13 (м, 5H), 2,47-2,36 (м, 1H), 2,25 (ушир. д, J=6,8 Гц, 2H), 2,02 (ушир. д, J=11,4 Гц, 1H), 0,76 (ушир. с, 3H)	1,22 А 539,0	А
186		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1Н-пирозол-3-ил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он		8,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,89 (ушир. с, 1H), 7,67 (ушир. д, J=8,1 Гц, 1H), 7,37 (ушир. с, 1H), 7,16-6,86 (м, 2H), 6,70 (ушир. с, 1H), 6,20-5,92 (м, 1H), 4,17 (ушир. с, 4H), 3,91-3,43 (м, 4H), 2,34-2,02 (м, 4H), 1,34 (ушир. д, J=6,6 Гц, 3H), 0,90-0,67 (м, 3H)	1,44 А 553,0	А
187		5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,53 (ушир. д, J=9,3 Гц, 1H), 8,06 (ушир. с, 1H), 7,85 (ушир. д, J=8,1 Гц, 1H), 7,65 (ушир. с, 1H), 7,49-7,31 (м, 1H), 7,07 (ушир. с, 1H), 6,95 (ушир. с, 2H), 3,86 (ушир. с, 4H), 3,77-3,62 (м, 3H), 3,60-3,31 (м, 2H), 2,46-2,16 (м, 3H), 2,12-1,96 (м, 1H), 0,84-0,63 (м, 3H)	1,36 А 554,9	А
188		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58-8,32 (м, 1H), 8,09-7,95 (м, 1H), 7,87 (ушир. с, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,20-6,77 (м, 3H), 4,00-3,80 (м, 4H), 3,50 (ушир. с, 5H), 2,45-2,26 (м, 2H), 2,24-2,01 (м, 2H), 0,75 (ушир. д, J=7,6 Гц, 3H)	1,69 А 557,3	А
189		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пирозол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,37 (ушир. с, 1H), 7,83 (ушир. с, 1H), 7,73-7,59 (м, 1H), 7,37 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 7,15-6,87 (м, 2H), 6,70 (ушир. с, 1H), 6,23-5,95 (м, 1H), 3,88 (ушир. д, J=7,7 Гц, 4H), 3,66 (ушир. с, 5H), 2,33-2,01 (м, 4H), 0,88-0,69 (м, 3H)	1,37 А 539,0	А
190		5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пирозол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		7,9, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66-8,44 (м, 1H), 7,98-7,74 (м, 2H), 7,56-7,25 (м, 1H), 7,16-6,85 (м, 2H), 6,69 (ушир. с, 1H), 6,04 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 3,88 (ушир. с, 4H), 3,63 (ушир. с, 5H), 2,34-2,12 (м, 3H), 2,10-1,95 (м, 1H), 0,78 (ушир. д, J=6,1 Гц, 3H)	1,45 А 554,9	А

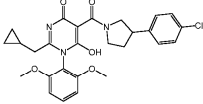
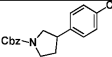
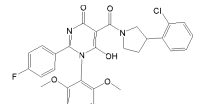
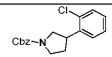
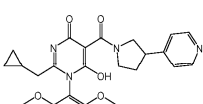
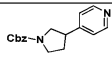
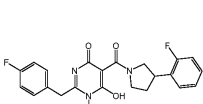
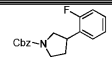
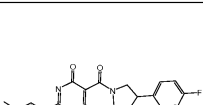
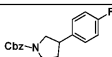
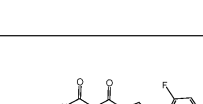
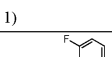
191		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,7, >95,5% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,59-8,40 (м, 1H), 8,08-7,83 (м, 1H), 7,65 (ушир. т, J=7,7 Гц, 1H), 7,57-7,30 (м, 2H), 7,21-7,00 (м, 1H), 6,98-6,79 (м, 2H), 3,84 (ушир. д, J=6,1 Гц, 4H), 3,56 (ушир. д, J=1,2 Гц, 5H), 2,35-2,13 (м, 3H), 2,12-1,93 (м, 1H), 0,83-0,60 (м, 3H)	1,13 А 539,4	А
192		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55-8,34 (м, 1H), 8,01-7,74 (м, 2H), 7,17-6,83 (м, 2H), 6,69 (ушир. с, 1H), 6,23-5,83 (м, 1H), 4,16 (ушир. с, 4H), 3,59 (ушир. с, 3H), 3,47-3,20 (м, 1H), 2,33-2,01 (м, 4H), 1,33 (ушир. с, 3H), 0,90-0,65 (м, 3H)	1,51 А 571,0	А
193		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,95-7,76 (м, 1H), 7,52-7,35 (м, 1H), 7,34-7,24 (м, 1H), 7,22-7,11 (м, 2H), 7,10-6,81 (м, 2H), 6,77-6,57 (м, 1H), 6,23-5,85 (м, 1H), 3,88 (ушир. д, J=9,7 Гц, 4H), 3,53 (ушир. с, 5H), 2,37-2,12 (м, 3H), 2,04-1,84 (м, 1H), 0,91-0,60 (м, 3H)	1,37 А 537,9	А
194		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,7, 90% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,85 (ушир. с, 1H), 7,33 (ушир. с, 1H), 7,19 (ушир. с, 1H), 7,14-7,04 (м, 2H), 7,02-6,88 (м, 2H), 6,74 (ушир. с, 1H), 6,13 (ушир. с, 1H), 3,88 (ушир. с, 4H), 3,68 (ушир. с, 5H), 2,27 (ушир. д, J=12,7, 6,6 Гц, 3H), 1,99-1,72 (м, 1H), 0,78 (ушир. с, 3H)	1,38 А 537,8	А
195		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-[3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 11,13, 97,1% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA:гептан (1:1)/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,82 (ушир. д, J=10,5 Гц, 1H), 7,21 (ушир. т, J=6,9 Гц, 2H), 7,08-6,82 (м, 4H), 6,66 (ушир. с, 1H), 6,18-5,94 (м, 1H), 3,86 (ушир. д, J=10,1 Гц, 4H), 3,82-3,71 (м, 3H), 3,67 (ушир. д, J=9,0 Гц, 4H), 3,46-3,26 (м, 1H), 2,32-2,03 (м, 3H), 2,00-1,88 (м, 1H), 0,86-0,59 (м, 3H)	1,39 А 550,1	А
196		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,05 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,44-7,25 (м, 2H), 7,24-7,07 (м, 3H), 6,96 (ушир. с, 2H), 3,87 (ушир. д, J=6,2 Гц, 4H), 3,53 (ушир. с, 5H), 2,44-2,14 (м, 3H), 2,06-1,89 (м, 1H), 0,86-0,62 (м, 3H)	1,27 А 538,0	А
197		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,7, 90% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,07 (ушир. с, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,39-7,26 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10 (дт, J=16,7, 8,4 Гц, 3H), 7,00-6,87 (м, 2H), 4,06-3,71 (м, 4H), 3,66-3,24 (м, 5H), 2,48-2,13 (м, 3H), 1,98-1,71 (м, 1H), 0,75 (ушир. д, J=6,9 Гц, 3H)	1,34 А 538,4	А
198		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-[3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 11,13, 97,1% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA:гептан (1:1)/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,18-7,99 (м, 1H), 7,65 (ушир. с, 1H), 7,34-7,19 (м, 2H), 7,17-7,03 (м, 1H), 7,02-6,93 (м, 3H), 6,92-6,82 (м, 1H), 3,88 (ушир. д, J=8,5 Гц, 4H), 3,82-3,72 (м, 3H), 3,59 (ушир. с, 4H), 3,45-3,19 (м, 1H), 2,46-2,24 (м, 2H), 2,20-2,07 (м, 1H), 1,97 (ушир. с, 1H), 0,82-0,62 (м, 3H)	1,42 А 550,2	А

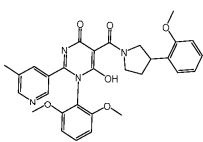
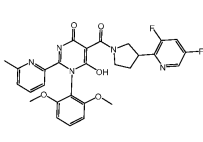
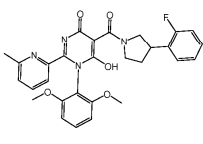
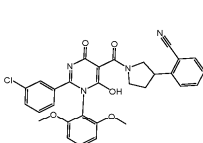
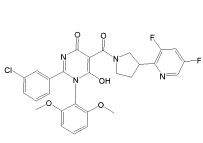
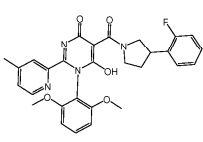
199		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пирозол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,7, >95,5% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,48 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,81 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,65 (тд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,50-7,32 (м, 1H), 7,17-6,84 (м, 2H), 6,62 (ушир. с, 1H), 6,12-5,82 (м, 1H), 3,87 (ушир. д, J=7,3 Гц, 4H), 3,67-3,22 (м, 5H), 2,36-2,13 (м, 3H), 2,09-1,94 (м, 1H), 0,88-0,58 (м, 3H)	1,19 A 539,4	A
200		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(4-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пирозол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,34, 97,5% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA: DEA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 254 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66-8,46 (м, 1H), 7,89 (ушир. с, 1H), 7,18 (ушир. с, 1H), 7,05-6,85 (м, 3H), 6,78 (ушир. с, 1H), 6,34-6,08 (м, 1H), 3,90 (ушир. с, 4H), 3,77-3,23 (м, 5H), 2,47-2,18 (м, 3H), 2,17-1,98 (м, 1H), 0,89-0,72 (м, 3H)	1,19 A 539,4	A
201		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пирозол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,48-8,29 (м, 1H), 7,81 (ушир. с, 1H), 7,73-7,57 (м, 1H), 7,46-7,29 (м, 1H), 7,10-6,82 (м, 2H), 6,64 (ушир. с, 1H), 6,12-5,87 (м, 1H), 3,87 (ушир. д, J=5,0 Гц, 4H), 3,80-3,50 (м, 4H), 3,47-3,22 (м, 1H), 2,34-2,03 (м, 4H), 0,88-0,66 (м, 3H)	1,19 A 539,4	A
202		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пирозол-3-ил)-5-[3-(4-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,34, 97,5% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA: DEA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 254 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,68-8,42 (м, 1H), 7,94 (ушир. с, 1H), 7,45-7,15 (м, 2H), 7,13-6,84 (м, 2H), 6,77 (ушир. с, 1H), 6,28-6,06 (м, 1H), 4,19 (ушир. д, J=6,2 Гц, 4H), 3,64 (ушир. с, 3H), 3,45-3,18 (м, 1H), 2,40-2,16 (м, 3H), 2,15-1,97 (м, 1H), 1,55-1,24 (м, 3H), 0,79 (ушир. т, J=7,3 Гц, 3H)	1,40 A 553,2	A
203		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(4-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,34, 97,5% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA: DEA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 254 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,65-8,43 (м, 1H), 8,06-7,86 (м, 1H), 7,47 (ушир. с, 1H), 7,31 (ушир. дд, J=19,9, 10,6 Гц, 1H), 7,24-7,12 (м, 1H), 6,98-6,77 (м, 2H), 6,55-6,34 (м, 1H), 3,80 (ушир. с, 4H), 3,63-3,21 (м, 5H), 2,23 (ушир. д, J=7,1 Гц, 3H), 2,11-1,97 (м, 1H), 0,75 (ушир. с, 3H)	1,24 A 539,2	A
204		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,36 (ушир. с, 1H), 7,67 (ушир. с, 2H), 7,37 (ушир. с, 1H), 7,19-6,83 (м, 3H), 4,05-3,55 (м, 4H), 3,51-3,13 (м, 2H), 2,45-2,30 (м, 5H), 2,27-2,02 (м, 2H), 0,80 (ушир. д, J=6,7 Гц, 3H)	1,44 A 556,4	A

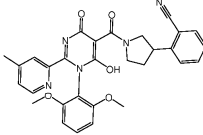
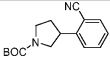
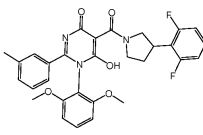
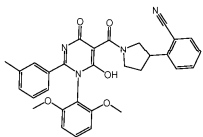
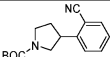
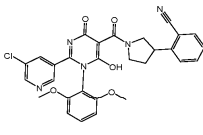
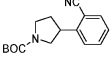
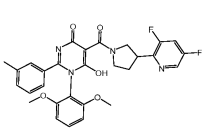
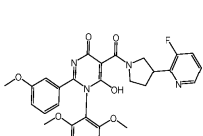
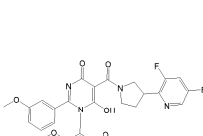
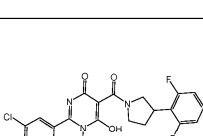
205		1-((S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил)-5-(3-(4-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-2-(4-метилтиазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,68-8,43 (м, 1H), 7,73 (ушир. с, 1H), 7,23-7,13 (м, 2H), 7,12-6,97 (м, 3H), 3,99-3,43 (м, 5H), 3,17 (с, 1H), 2,43 (ушир. с, 5H), 2,32-2,17 (м, 1H), 2,16-1,98 (м, 1H), 0,83 (ушир. т, J=7,2 Гц, 3H)	1,44 А 556,4	А	
206		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		8,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,60-8,38 (м, 1H), 7,83-7,57 (м, 2H), 7,51-7,27 (м, 1H), 7,20-6,89 (м, 3H), 3,61 (ушир. с, 6H), 3,47-3,17 (м, 1H), 2,42 (ушир. с, 5H), 2,31-2,12 (м, 1H), 2,11-1,95 (м, 1H), 0,81 (ушир. т, J=7,2 Гц, 3H)	1,49 А 555,8	А
207		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-[3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил]-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		11,13, 97,1% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA:гептан (1:1)/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,55 (ушир. д, J=11,6 Гц, 1H), 7,30-7,17 (м, 2H), 7,08-6,93 (м, 3H), 6,92-6,85 (м, 1H), 6,78 (ушир. с, 1H), 3,85-3,70 (м, 3H), 3,62 (ушир. с, 5H), 3,42-3,19 (м, 1H), 2,38 (ушир. д, J=10,7 Гц, 5H), 2,26 (ушир. дд, J=12,8, 7,0 Гц, 1H), 2,17-2,03 (м, 1H), 0,90-0,68 (м, 3H)	1,37 А 567,2	А
208		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,69 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 7,46-7,24 (м, 2H), 7,22-7,12 (м, 2H), 7,11-6,85 (м, 3H), 3,65 (ушир. д, J=10,0 Гц, 5H), 3,46-3,22 (м, 1H), 2,46-2,31 (м, 5H), 2,22 (ушир. с, 1H), 2,07-1,87 (м, 1H), 0,95-0,62 (м, 3H)	1,66 А 555,2	А
209		5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		7,9, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,65-8,42 (м, 1H), 7,84 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,49-7,15 (м, 1H), 7,13-6,70 (м, 3H), 3,88-3,54 (м, 5H), 3,37-3,12 (м, 1H), 2,39 (ушир. с, 5H), 2,27-2,11 (м, 1H), 2,04 (ушир. д, J=16,2 Гц, 1H), 0,80 (ушир. д, J=5,8 Гц, 3H)	1,60 А 572,0	А
210		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,54-8,34 (м, 1H), 7,91-7,80 (м, 1H), 7,76-7,54 (м, 1H), 7,21-6,76 (м, 3H), 3,96-3,57 (м, 5H), 3,52-3,20 (м, 1H), 2,43-2,29 (м, 5H), 2,25-2,01 (м, 2H), 0,90-0,64 (м, 3H)	1,58 А 574,4	А
211		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он		10,7, 90% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,55 (ушир. с, 1H), 7,34 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 7,21 (ушир. с, 1H), 7,17-7,05 (м, 2H), 7,05-6,86 (м, 2H), 6,80 (ушир. с, 1H), 3,71-3,23 (м, 5H), 3,22-3,04 (м, 1H), 2,38 (ушир. с, 3H), 2,35-2,09 (м, 3H), 1,94-1,76 (м, 1H), 0,92-0,72 (м, 3H)	1,65 А 555,4	А
212		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он		9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,37 (ушир. с, 1H), 8,09-7,84 (м, 1H), 7,77-7,57 (м, 1H), 7,37 (ушир. с, 1H), 7,19-6,88 (м, 2H), 6,71 (ушир. с, 1H), 6,20-5,97 (м, 1H), 4,17 (ушир. д, J=7,0 Гц, 4H), 3,94-3,61 (м, 2H), 3,59-3,30 (м, 2H), 2,36-2,00 (м, 4H), 1,35 (ушир. д, J=6,7 Гц, 3H), 0,92-0,66 (м, 3H)	1,28 А 553,4	А

213		5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,9, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,64-8,44 (м, 1H), 7,98-7,69 (м, 2H), 7,52-7,23 (м, 1H), 7,19-6,85 (м, 2H), 6,75 (ушир. с, 1H), 6,10 (ушир. с, 1H), 4,17 (ушир. д, J=5,1 Гц, 4H), 3,68 (ушир. с, 3H), 3,47-3,17 (м, 1H), 2,36-2,12 (м, 3H), 2,10-1,95 (м, 1H), 1,34 (ушир. с, 3H), 0,78 (ушир. д, J=5,0 Гц, 3H)	1,47 A 569,0	A
214		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,62-8,36 (м, 1H), 8,01 (ушир. т, J=11,1 Гц, 1H), 7,83 (ушир. с, 1H), 7,16-6,81 (м, 2H), 6,75-6,47 (м, 1H), 6,16-5,67 (м, 1H), 4,14 (ушир. с, 4H), 3,94-3,54 (м, 2H), 3,53-3,25 (м, 2H), 2,10 (с, 4H), 1,33 (ушир. д, J=5,5 Гц, 3H), 0,78 (ушир. с, 3H)	1,49 A 587,3	A
215		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 (ушир. с, 1H), 7,93 (ушир. д, J=19,8 Гц, 2H), 7,09-6,93 (м, 2H), 6,76 (ушир. с, 1H), 6,27-6,02 (м, 1H), 4,20 (ушир. д, J=6,7 Гц, 4H), 3,97-3,60 (м, 2H), 3,59-3,22 (м, 2H), 2,40-2,02 (м, 4H), 1,37 (ушир. д, J=5,5 Гц, 3H), 0,80 (ушир. д, J=6,1 Гц, 3H)	1,43 A 571,0	A
216		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,7, >95,5% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,48 (ушир. с, 1H), 7,86 (ушир. с, 1H), 7,65 (ушир. с, 1H), 7,50-7,31 (м, 1H), 7,00 (ушир. с, 2H), 6,63 (ушир. с, 1H), 6,12-5,84 (м, 1H), 4,16 (ушир. д, J=5,5 Гц, 4H), 3,86-3,28 (м, 4H), 2,22 (ушир. с, 3H), 2,11-1,94 (м, 1H), 1,34 (ушир. д, J=6,1 Гц, 3H), 1,01-0,69 (м, 3H)	1,44 A 552,9	A
217		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (ушир. с, 1H), 8,08-7,82 (м, 2H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,19-6,98 (м, 1H), 6,90 (ушир. д, J=17,7 Гц, 2H), 3,85 (ушир. с, 4H), 3,46 (ушир. с, 5H), 2,41-2,01 (м, 4H), 0,87-0,67 (м, 3H)	1,17 A 557,0	A
218		5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,9, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,71-8,41 (м, 1H), 7,99 (ушир. с, 1H), 7,91-7,76 (м, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,47-7,26 (м, 1H), 7,04-6,81 (м, 3H), 3,86 (ушир. с, 4H), 3,72-3,25 (м, 5H), 2,40-2,14 (м, 3H), 2,11-1,96 (м, 1H), 0,75 (ушир. с, 3H)	1,22 A 555,5	A
219		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,37 (ушир. с, 1H), 7,98 (ушир. с, 1H), 7,66 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,36 (ушир. с, 1H), 7,20-6,72 (м, 2H), 5,73-5,19 (м, 1H), 3,85 (ушир. с, 4H), 3,49 (ушир. с, 5H), 2,36-2,00 (м, 4H), 0,89-0,65 (м, 3H)	1,09 A 539,0	A

220		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55-8,37 (м, 1H), 7,99 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 7,76-7,49 (м, 2H), 7,50-7,27 (м, 1H), 7,05-6,78 (м, 2H), 5,70-5,21 (м, 1H), 3,85 (ушир. с, 4H), 3,64 (ушир. с, 4H), 3,46-3,27 (м, 1H), 2,35-2,12 (м, 3H), 2,09-1,96 (м, 1H), 0,82-0,59 (м, 3H)	1,10 А 539,1	А
221		1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,86, 99% Chiralpak AS-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/0,1% DEA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,69 (ушир. д, J=16,1 Гц, 2H), 7,77 (ушир. д, J=4,9 Гц, 1H), 7,67 (ушир. д, J=5,0 Гц, 1H), 7,52-7,38 (м, 1H), 7,34-7,20 (м, 2H), 4,09-3,88 (м, 1H), 3,87-3,71 (м, 6H), 3,66-3,35 (м, 1H), 3,33-3,12 (м, 1H), 2,45-2,28 (м, 4H), 2,25-2,10 (м, 1H), 2,09-1,88 (м, 1H), 1,08 (ушир. д, J=7,3 Гц, 5H), 0,91-0,76 (м, 6H)	1,15 А 491,0	В
222		5-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]-3-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	нехиральный	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42-8,19 (м, 1H), 7,87-7,58 (м, 1H), 7,53-7,36 (м, 1H), 7,29 (ушир. с, 1H), 7,22-7,01 (м, 2H), 4,70-4,44 (м, 1H), 4,05-3,78 (м, 2H), 3,52 (ушир. с, 4H), 2,42-2,14 (м, 1H), 1,98-1,44 (м, 8H), 1,25-0,95 (м, 6H), 0,78 (ушир. с, 6H)	1,49 А 539,2	С
223		5-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,69, 99,8% Chiralcel OJ-H 4,6 × 250 мм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 3,0 мл/мин, 140 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,35 (ушир. с, 4H), 7,31-7,15 (м, 3H), 7,03 (кв, J=8,7 Гц, 2H), 6,71-6,48 (м, 2H), 4,01-3,47 (м, 10H), 3,39 (ушир. с, 1H), 2,39-2,13 (м, 2H)	1,44 А 550,1	В
224		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,86, 99% Chiralpak AS-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/0,1% DEA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,48 (ушир. с, 2H), 7,46-7,31 (м, 2H), 7,24 (ушир. д, J=18,4, 8,6 Гц, 3H), 7,14-6,96 (м, 2H), 6,57 (ушир. с, 2H), 3,98-3,49 (м, 10H), 3,43 (ушир. с, 1H), 2,30 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 2,05-1,91 (м, 1H)	1,03 А 517,3	В
225		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,53-7,36 (м, 1H), 7,34-7,12 (м, 6H), 7,11-6,93 (м, 2H), 6,55 (ушир. д, J=8,6 Гц, 2H), 4,02-3,45 (м, 10H), 3,44-3,27 (м, 1H), 2,25 (ушир. с, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H)	1,25 А 534,2	А
226		2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,41 (ушир. с, 2H), 7,32 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 7,26-7,11 (м, 2H), 6,92-6,73 (м, 2H), 3,75 (ушир. д, J=18,8 Гц, 6H), 3,62 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,35 (ушир. т, J=8,9 Гц, 2H), 2,27 (ушир. с, 1H), 2,20-2,10 (м, 2H), 2,07-1,97 (м, 1H), 0,81 (ушир. с, 1H), 0,40 (ушир. д, J=7,8 Гц, 2H), 0,01 (ушир. д, J=7,2 Гц, 2H)	1,36 А 494,3	А
227		5-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]-2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	нехиральный	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,27 (ушир. с, 1H), 7,71 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,55-7,38 (м, 2H), 6,83 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 3,90 (ушир. с, 6H), 3,73 (ушир. с, 4H), 3,01-2,81 (м, 1H), 2,18 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 1,96-1,72 (м, 2H), 1,55 (ушир. с, 2H), 0,78 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 0,40 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 0,00 (ушир. д, J=3,7 Гц, 2H)	1,28 А 525,3	В

228		5-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	 6,69, 99,8% Chiralcel OJ-H 4,6 × 250 мм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 3,0 мл/мин, 140 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,55-7,43 (м, 1H), 7,43-7,31 (м, 4H), 6,96-6,78 (м, 2H), 3,86-3,63 (м, 10H), 3,51-3,22 (м, 1H), 2,28 (ушир. с, 1H), 2,19-2,06 (м, 3H), 0,84 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 0,51-0,33 (м, 2H), 0,01 (ушир. д, J=9,4 Гц, 2H)	1,47 A 510,2	A
229		5-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	 8,29, 98,2% Chiralpak ID, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,45 (ушир. т, J=7,7 Гц, 2H), 7,38-7,23 (м, 2H), 7,22-7,08 (м, 3H), 6,97 (кв, J=9,1 Гц, 2H), 6,59-6,42 (м, 2H), 3,94-3,47 (м, 11H), 2,30-2,14 (м, 1H), 2,04-1,92 (м, 1H)	1,43 A 549,9	A
230		2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	 6,86, 99% Chiralpak AS-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,48 (ушир. с, 2H), 7,55-7,40 (м, 1H), 7,33 (ушир. д, J=9,8 Гц, 2H), 6,91-6,74 (м, 2H), 3,96-3,53 (м, 8H), 3,50-3,26 (м, 3H), 2,29 (ушир. с, 1H), 2,15 (ушир. т, J=7,3 Гц, 2H), 2,04-1,86 (м, 1H), 0,79 (ушир. с, 1H), 0,38 (ушир. д, J=8,2 Гц, 2H), 0,00 (ушир. с, 2H)	1,02 B 477,0	B
231		1-(2,6-диметоксифенил)-2-[(4-фторфенил)метил]-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,47-7,34 (м, 2H), 7,28 (ушир. д, J=5,7 Гц, 1H), 7,15 (ушир. д, J=6,2 Гц, 2H), 7,07-6,91 (м, 2H), 6,80 (ушир. д, J=5,0 Гц, 2H), 6,73-6,57 (м, 2H), 3,70-3,47 (м, 8H), 3,43 (ушир. с, 4H), 3,36-3,26 (м, 1H), 2,22 (ушир. с, 1H), 2,05-1,92 (м, 1H)	1,36 A 548,4	B
232		1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,4-дигидропириимидин-4-он	 9,93, 99% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,28 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 8,14 (ушир. д, J=18,0 Гц, 1H), 7,53-7,30 (м, 3H), 7,28-7,04 (м, 3H), 6,73-6,49 (м, 2H), 3,95-3,49 (м, 10H), 3,47-3,22 (м, 1H), 2,34-2,21 (м, 1H), 2,16 (ушир. д, J=8,9 Гц, 4H)	1,11 A 531,1	A
233		1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,4-дигидропириимидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,27 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 8,13 (ушир. д, J=15,6 Гц, 1H), 7,41 (ушир. д, J=11,9 Гц, 2H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,24-7,06 (м, 3H), 6,77-6,43 (м, 2H), 3,96-3,49 (м, 10H), 3,47-3,24 (м, 1H), 2,24 (ушир. с, 1H), 2,20-2,10 (м, 3H), 2,08-1,95 (м, 1H)	1,05 A 531,3	A

234		1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил]-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,4-дигидропириимидин-4-он	 10,40, 96,9% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA:гептан (1:1)/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,28 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=15,9 Гц, 1H), 7,42 (ушир. д, J=11,3 Гц, 1H), 7,34-7,11 (м, 3H), 7,08-6,95 (м, 1H), 6,95-6,82 (м, 1H), 6,56 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 3,81 (ушир. д, J=11,3 Гц, 3H), 3,72-3,48 (м, 10H), 3,46-3,17 (м, 1H), 2,23-2,07 (м, 4H), 1,99 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H)	1,07 A 543,4	A
235		5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропириимидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 (ушир. д, J=6,2 Гц, 1H), 8,03-7,85 (м, 1H), 7,59 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 1H), 7,19-6,96 (м, 2H), 6,48 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 3,94-3,72 (м, 2H), 3,72-3,38 (м, 9H), 2,36-2,20 (м, 1H), 2,17 (ушир. д, J=9,7 Гц, 4H)	1,19 A 550,2	A
236		1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропириимидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,60 (кв, J=8,2 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 1H), 7,35-7,22 (м, 2H), 7,21-7,03 (м, 4H), 6,60-6,45 (м, 2H), 4,01-3,72 (м, 1H), 3,68-3,46 (м, 10H), 2,34-2,21 (м, 1H), 2,21-2,15 (м, 3H), 2,09-1,96 (м, 1H)	1,26 A 531,2	A
237		2-{1-[2-(3-хлорфенил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропириимидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрил	 4,87, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,82 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,73-7,56 (м, 2H), 7,45 (ушир. с, 1H), 7,32 (ушир. д, J=9,4 Гц, 1H), 7,27-7,06 (м, 4H), 6,72-6,40 (м, 2H), 3,97-3,60 (м, 10H), 3,57 (ушир. с, 1H), 2,42-2,25 (м, 1H), 2,13-1,95 (м, 1H)	1,35 A 557,2	A
238		2-(3-хлорфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,92 (ушир. с, 1H), 7,36-6,97 (м, 5H), 6,64-6,41 (м, 2H), 3,98-3,53 (м, 10H), 3,51-3,12 (м, 1H), 2,30-2,06 (м, 1H), 1,90 (с, 1H)	1,31 A 569,1	A
239		1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропириимидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,07 (ушир. д, J=13,7, 4,3 Гц, 1H), 7,49-7,37 (м, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,23-7,00 (м, 4H), 6,49 (ушир. д, J=8,6 Гц, 2H), 3,95-3,25 (м, 11H), 2,32-2,17 (м, 4H), 2,11-1,95 (м, 1H)	1,29 A 531,2	A

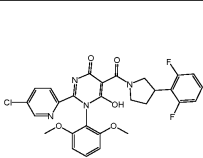
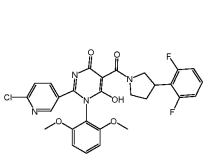
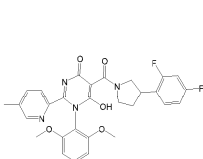
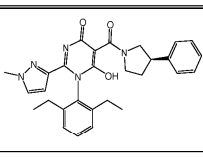
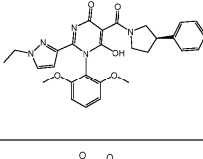
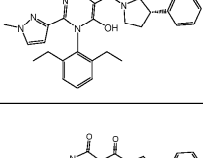
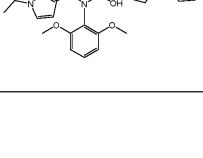
240		2-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(4-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрил	 4,87, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,92 (ушир. с, 1H), 7,35-7,01 (м, 5H), 6,64-6,40 (м, 2H), 3,96-3,32 (м, 10H), 3,30-3,12 (м, 1H), 2,30-2,06 (м, 1H), 2,00-1,68 (м, 1H)	1,31 A 569,1	A
241		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,45-7,33 (м, 1H), 7,22 (кв, J=8,4 Гц, 1H), 7,15-6,94 (м, 6H), 6,69-6,49 (м, 2H), 3,91-3,51 (м, 11H), 2,32-2,08 (м, 5H)	1,45 A 548,2	A
242		2-{1-[1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилфенил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрил	 4,87, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,83 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,75-7,55 (м, 2H), 7,51-7,40 (м, 1H), 7,20 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 7,16-6,93 (м, 4H), 6,56 (ушир. д, J=4,9 Гц, 2H), 3,95-3,43 (м, 10H), 3,42-3,12 (м, 1H), 2,35 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 2,24-2,11 (м, 3H), 2,11-1,99 (м, 1H)	1,40 A 537,1	A
243		2-{1-[2-(5-хлорпиридин-3-ил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил}бензонитрил	 4,87, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52 (ушир. д, J=14,6 Гц, 1H), 8,37-8,21 (м, 1H), 7,82 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 7,74-7,58 (м, 3H), 7,51-7,37 (м, 1H), 7,33-7,10 (м, 1H), 6,75-6,44 (м, 2H), 3,99-3,75 (м, 1H), 3,75-3,39 (м, 10H), 2,43-2,21 (м, 1H), 2,17-1,96 (м, 1H)	1,21 A 558,3	A
244		5-[3-(3,5-дифторпирролидин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,48 (ушир. с, 1H), 8,00-7,85 (м, 1H), 7,26-6,85 (м, 5H), 6,64-6,39 (м, 2H), 4,08-3,80 (м, 1H), 3,79-3,32 (м, 10H), 2,29-2,06 (м, 4H), 1,95-1,68 (м, 1H)	1,34 A 549,4	A
245		1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(3-фторпирролидин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(3-метоксифенил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,41 (ушир. с, 1H), 7,80-7,63 (м, 1H), 7,38 (ушир. д, J=3,7 Гц, 1H), 7,20-6,98 (м, 2H), 6,91-6,64 (м, 3H), 6,63-6,40 (м, 2H), 3,94-3,39 (м, 14H), 2,50-2,31 (м, 1H), 2,29-2,06 (м, 1H)	1,16 A 547,3	A
246		5-[3-(3,5-дифторпирролидин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метоксифенил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (ушир. с, 1H), 7,82 (ушир. т, J=9,0 Гц, 1H), 7,28-7,04 (м, 2H), 6,83 (ушир. с, 2H), 6,72 (ушир. д, J=11,6 Гц, 1H), 6,56 (ушир. с, 2H), 4,09-3,38 (м, 14H), 2,36-2,18 (м, 1H), 2,19-2,04 (м, 1H)	1,29 A 565,2	A
247		2-(5-хлорпирролидин-3-ил)-5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 8,39-8,21 (м, 1H), 7,79-7,60 (м, 1H), 7,35 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 7,25 (кв, J=8,9 Гц, 1H), 7,09 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 6,77-6,51 (м, 2H), 3,98-3,22 (м, 11H), 2,21 (ушир. с, 2H)	1,29 A 569,3	A

248		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,58-7,36 (м, 3H), 7,29-7,16 (м, 1H), 7,04 (ушир. д, J=6,0 Гц, 1H), 6,92-6,72 (м, 3H), 3,95-3,78 (м, 1H), 3,76-3,48 (м, 13H), 2,24 (ушир. с, 1H), 2,10-1,94 (м, 1H)	1,11 А 538,2	А
249		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,60-7,42 (м, 2H), 7,36 (ушир. д, J=5,0 Гц, 1H), 7,09 (ушир. д, J=9,9 Гц, 2H), 6,94-6,70 (м, 3H), 3,94-3,39 (м, 14H), 2,36-2,09 (м, 2H)	1,19 А 538,2	А
250		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,56 (ушир. с, 1H), 7,50-7,31 (м, 2H), 7,31-7,17 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,80-6,64 (м, 2H), 5,87 (ушир. с, 1H), 3,80-3,51 (м, 13H), 3,49-3,22 (м, 1H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,10-1,94 (м, 1H)	1,06 А 538,1	А
251		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,56-7,21 (м, 3H), 7,19-6,95 (м, 2H), 6,77-6,48 (м, 2H), 5,82 (ушир. с, 1H), 3,87-3,25 (м, 14H), 2,29-2,05 (м, 2H)	1,26 А 537,9	А
252		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,33-8,12 (м, 1H), 7,59-7,30 (м, 2H), 7,22 (кв, J=8,8 Гц, 1H), 7,16-6,98 (м, 3H), 6,68-6,45 (м, 2H), 3,91-3,49 (м, 10H), 3,47-3,26 (м, 1H), 2,42-2,29 (м, 3H), 2,26-2,11 (м, 2H)	1,20 А 549,3	А
253		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24 (ушир. д, J=13,7 Гц, 1H), 7,46 (ушир. д, J=13,7, 7,4 Гц, 2H), 7,29-7,15 (м, 2H), 7,14-6,93 (м, 2H), 6,72-6,49 (м, 2H), 3,94-3,49 (м, 10H), 3,46-3,26 (м, 1H), 2,41-2,32 (м, 3H), 2,23 (ушир. с, 1H), 2,06-1,92 (м, 1H)	1,17 А 548,9	А
254		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38-8,16 (м, 1H), 7,56-7,34 (м, 1H), 7,33-7,16 (м, 2H), 7,14-6,99 (м, 2H), 6,93 (ушир. д, J=10,4 Гц, 1H), 6,69-6,52 (м, 2H), 3,93-3,52 (м, 10H), 3,34 (ушир. д, J=5,9 Гц, 1H), 2,40-2,31 (м, 3H), 2,27 (ушир. с, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H)	1,08 А 549,2	А
255		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,40 (ушир. с, 1H), 7,71 (ушир. т, J=9,1 Гц, 1H), 7,49-7,35 (м, 1H), 7,32-7,15 (м, 2H), 7,13-6,92 (м, 2H), 6,61 (ушир. с, 2H), 3,96-3,40 (м, 11H), 2,28 (ушир. с, 1H), 2,21-2,04 (м, 4H)	1,20 А 549,2	А

256		5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (ушир. с, 1H), 7,91 (ушир. т, J=9,3 Гц, 1H), 7,37-7,16 (м, 2H), 7,13-6,94 (м, 2H), 6,61 (ушир. д, J=4,8 Гц, 2H), 4,04-3,55 (м, 10H), 3,55-3,40 (м, 1H), 2,35-2,23 (м, 1H), 2,11 (ушир. с, 4H)	1,38 А 567,3	А
257		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,25 (ушир. д, J=16,6, 4,2 Гц, 1H), 7,46-7,30 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 1H), 7,14-6,97 (м, 3H), 6,96-6,82 (м, 1H), 6,64-6,42 (м, 2H), 4,15-3,47 (м, 10H), 3,46-3,25 (м, 1H), 2,41-2,27 (м, 4H), 2,26-2,13 (м, 1H)	1,05 А 549,1	А
258		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (ушир. д, J=18,3 Гц, 1H), 8,01-7,83 (м, 1H), 7,53 (ушир. д, J=6,2 Гц, 1H), 7,38 (кв, J=7,9 Гц, 1H), 7,24-7,12 (м, 2H), 5,56 (ушир. д, J=4,5 Гц, 1H), 3,97-3,61 (м, 7H), 3,57-3,25 (м, 1H), 2,33-2,07 (м, 6H), 1,09-0,88 (м, 6H)	1,19 А 535,3	А
259		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (ушир. д, J=10,4 Гц, 1H), 8,17-7,93 (м, 1H), 7,63-7,47 (м, 1H), 7,35 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,81-6,56 (м, 2H), 6,03-5,76 (м, 1H), 3,62 (с, J=5456,4 Гц, 13H), 3,39-3,14 (м, 1H), 2,27 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 2,11 (ушир. д, J=12,9 Гц, 1H)	1,03 А 555,1	А
260		2-(5-хлорпиридин-3-ил)-5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 8,31 (ушир. д, J=16,1 Гц, 1H), 7,70 (ушир. д, J=13,3 Гц, 1H), 7,54-7,39 (м, 1H), 7,33-7,15 (м, 2H), 7,09-6,97 (м, 1H), 6,74-6,54 (м, 2H), 4,06-3,44 (м, 10H), 3,43-3,23 (м, 1H), 2,37-2,15 (м, 1H), 2,10-1,89 (м, 1H)	1,26 А 569,4	А
261		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метоксифенил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (ушир. с, 1H), 8,02 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,34-7,07 (м, 2H), 6,84 (ушир. с, 2H), 6,74 (ушир. д, J=12,3 Гц, 1H), 6,58 (ушир. д, J=4,5 Гц, 2H), 4,03-3,41 (м, 13H), 3,38-3,22 (м, 1H), 2,27 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 2,18-2,02 (м, 1H)	1,26 А 581,1	А
262		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(4-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,09 (ушир. д, J=11,7, 4,2 Гц, 1H), 7,55-7,39 (м, 1H), 7,30 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 7,26-7,09 (м, 3H), 7,04 (ушир. т, J=8,3 Гц, 1H), 6,64-6,45 (м, 2H), 4,15-3,43 (м, 10H), 3,41-3,26 (м, 1H), 2,36-2,16 (м, 4H), 2,11-1,94 (м, 1H)	1,22 А 549,2	А
263		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 (ушир. с, 1H), 8,06 (ушир. д, J=9,3 Гц, 1H), 7,32-7,14 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,03-6,90 (м, 1H), 6,55 (ушир. д, J=4,4 Гц, 2H), 3,97-3,54 (м, 10H), 3,53-3,22 (м, 1H), 2,36-2,21 (м, 1H), 2,21-2,03 (м, 4H)	1,68 В 565,2	А

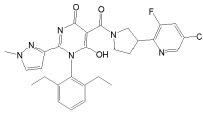
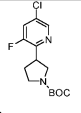
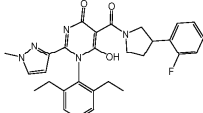
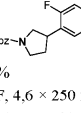
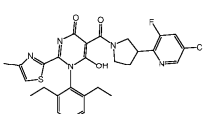
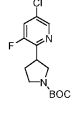
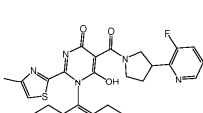
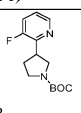
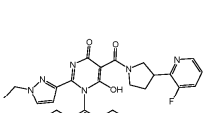
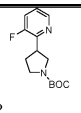
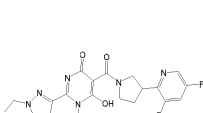
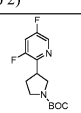
264		5-[3-(5-хлор-3-фторпирридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(3-хлорфенил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (ушир. с, 1H), 8,03 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,37 (ушир. с, 1H), 7,31-7,11 (м, 4H), 6,60 (ушир. д, J=4,2 Гц, 2H), 4,03-3,35 (м, 11H), 2,27 (ушир. с, 1H), 2,19-2,05 (м, 1H)	1,40 А 585,1	А
265		5-[3-(5-хлор-3-фторпирридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,48 (ушир. с, 1H), 8,04 (ушир. д, J=9,0 Гц, 1H), 7,37-7,15 (м, 3H), 7,12-6,95 (м, 2H), 6,68-6,47 (м, 2H), 4,01-3,27 (м, 11H), 2,25 (ушир. д, J=12,1 Гц, 1H), 2,18-2,01 (м, 1H)	1,30 А 568,9	А
266		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,59-7,38 (м, 2H), 7,33-7,16 (м, 2H), 7,11-6,99 (м, 1H), 6,72-6,55 (м, 2H), 3,88-3,69 (м, 1H), 3,67-3,48 (м, 10H), 2,45-2,36 (м, 3H), 2,30-2,20 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H)	1,19 А 555,2	А
267		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,52 (ушир. д, J=14,6 Гц, 1H), 7,35 (ушир. д, J=14,2, 7,3 Гц, 2H), 7,17 (ушир. д, J=18,5, 7,6 Гц, 2H), 7,14-7,02 (м, 2H), 5,58 (ушир. д, J=11,6 Гц, 1H), 3,93-3,63 (м, 7H), 3,62-3,31 (м, 1H), 2,35-2,13 (м, 6H), 1,13-0,80 (м, 6H)	1,27 А 534,0	А
268		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,53 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43-7,25 (м, 2H), 7,23-7,09 (м, 5H), 5,56 (ушир. с, 1H), 3,95-3,55 (м, 7H), 3,52-3,30 (м, 1H), 2,33-2,14 (м, 5H), 2,10-1,92 (м, 1H), 1,11-0,77 (м, 6H)	1,29 А 516,0	А
269		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,61 (ушир. с, 1H), 7,49-7,39 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 1H), 7,27-7,15 (м, 1H), 7,04 (ушир. с, 1H), 6,82-6,59 (м, 2H), 6,07 (ушир. с, 1H), 4,13-3,78 (м, 4H), 3,76-3,42 (м, 8H), 3,40-3,25 (м, 1H), 2,32-2,18 (м, 1H), 2,09-1,93 (м, 1H), 1,14 (кв, J=6,6 Гц, 3H)	1,21 А 552,2	А
270		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,54-7,42 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 1H), 7,29-7,18 (м, 1H), 7,15-7,01 (м, 2H), 6,68-6,53 (м, 2H), 4,08-3,77 (м, 1H), 3,73-3,42 (м, 10H), 2,45-2,35 (м, 3H), 2,28-2,10 (м, 2H)	1,09 А 555,0	А
271		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,46 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,18-6,99 (м, 2H), 6,83-6,64 (м, 2H), 4,09-3,85 (м, 1H), 3,73-3,44 (м, 10H), 2,29-2,17 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 3H)	1,17 А 555,0	А

272		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,93, 99% Whelk-O 1 (R,R), 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,75-7,65 (м, 1H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,40-7,25 (м, 2H), 7,21-7,04 (м, 3H), 5,75-5,55 (м, 1H), 4,02-3,41 (м, 8H), 2,34-2,15 (м, 6H), 1,09-0,86 (м, 6H)	1,36 A 516,3	A
273		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(4-метоксипиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,04 (ушир. д, J=16,0 Гц, 1H), 7,43-7,31 (м, 1H), 7,23-7,04 (м, 3H), 6,93 (ушир. д, J=19,6 Гц, 1H), 6,80 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 6,49 (ушир. д, J=7,1 Гц, 2H), 3,98-3,46 (м, 14H), 2,34-2,10 (м, 2H)	1,12 A 565,3	A
274		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,03 (м, 1H), 7,65-7,50 (м, 1H), 7,46-7,31 (м, 2H), 7,27-7,15 (м, 1H), 7,09 (кв, J=8,1 Гц, 2H), 6,68-6,47 (м, 2H), 3,82-3,51 (м, 10H), 3,34 (д.кв, J=14,8, 5,4 Гц, 1H), 2,33-2,14 (м, 5H)	1,12 A 548,9	A
275		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,50-8,28 (м, 1H), 7,79-7,60 (м, 1H), 7,47 (ушир. д, J=12,7 Гц, 1H), 7,41-7,25 (м, 2H), 7,19-7,03 (м, 2H), 5,65 (ушир. с, 1H), 4,10-3,57 (м, 7H), 3,40-3,26 (м, 1H), 2,33-2,10 (м, 6H), 1,10-0,89 (м, 6H)	1,09 A 517,0	A
276		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,57 (ушир. д, J=10,6 Гц, 1H), 7,44-7,26 (м, 2H), 7,09 (ушир. д, J=10,2 Гц, 2H), 6,67 (ушир. д, J=8,7 Гц, 2H), 6,06 (ушир. д, J=10,6 Гц, 1H), 3,94 (ушир. с, 2H), 3,78-3,36 (м, 11H), 2,31-2,12 (м, 2H), 1,12 (ушир. д, J=3,8 Гц, 3H)	1,23 A 552,0	A
277		5-[4-(2,3-дифторфенокси)пиперидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	нехиральный	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,57 (ушир. с, 1H), 7,30 (ушир. д, J=16,7 Гц, 1H), 7,22-7,05 (м, 3H), 6,98 (ушир. с, 1H), 6,66 (ушир. с, 1H), 3,98-3,22 (м, 11H), 2,46-2,36 (м, 3H), 2,11-1,86 (м, 2H), 1,82-1,47 (м, 2H)	1,23 A 585,0	A
278		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(4-метоксипиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,06 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 7,46 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 7,30-7,11 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 1H), 6,93 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 6,82 (ушир. с, 1H), 6,52 (ушир. т, J=9,2 Гц, 2H), 3,79-3,70 (м, 3H), 3,67-3,44 (м, 10H), 3,43-3,24 (м, 1H), 2,24 (ушир. с, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H)	1,13 A 565,0	A
279		2-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,17 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 7,70-7,56 (м, 1H), 7,47 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 7,37 (ушир. т, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,15 (м, 2H), 7,03 (ушир. с, 1H), 6,73-6,46 (м, 2H), 3,95-3,46 (м, 11H), 2,22 (ушир. с, 1H), 2,05-1,91 (м, 1H)	1,27 A 569,2	A

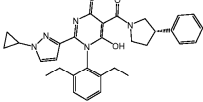
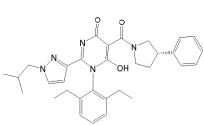
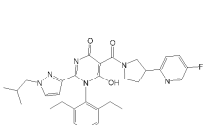
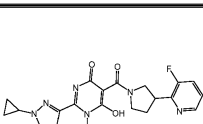
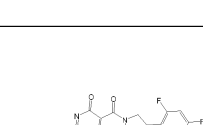
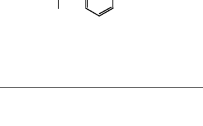
280		2-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42-8,23 (м, 1H), 7,98-7,85 (м, 1H), 7,50 (ушир. дд, J=20,0, 8,1 Гц, 1H), 7,37 (ушир. с, 1H), 7,27-7,16 (м, 1H), 7,10 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 6,68-6,44 (м, 2H), 3,95-3,50 (м, 10H), 3,40-3,27 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 2H)	1,29 A 569,2	A
281		2-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,10 (м, 1H), 7,69-7,52 (м, 1H), 7,36 (ушир. дд, J=14,6, 7,9 Гц, 2H), 7,28-7,17 (м, 1H), 7,10 (кв, J=8,1 Гц, 2H), 6,65-6,51 (м, 2H), 3,78-3,54 (м, 10H), 3,51-3,31 (м, 1H), 2,32-2,10 (м, 2H)	1,18 A 569,0	A
282		5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,09 (ушир. д, J=12,6 Гц, 1H), 7,63-7,41 (м, 2H), 7,34 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,28-7,11 (м, 2H), 7,05 (ушир. с, 1H), 6,61-6,43 (м, 2H), 3,89-3,70 (м, 1H), 3,68-3,31 (м, 10H), 2,33-2,15 (м, 4H), 2,00 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H)	1,16 A 549,1	A
283		1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	R-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,50 (ушир. д, J=10,4 Гц, 1H), 7,40-7,19 (м, 6H), 7,19-7,07 (м, 2H), 5,62 (ушир. с, 1H), 3,95-3,72 (м, 1H), 3,67 (ушир. д, J=10,9 Гц, 7H), 2,37-2,15 (м, 6H), 1,14-0,81 (м, 6H)	1,27 A 498,0	A
284		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	R-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,56 (ушир. д, J=9,3 Гц, 1H), 7,40-7,14 (м, 6H), 6,74-6,59 (м, 2H), 6,06 (ушир. д, J=5,7 Гц, 1H), 4,06-3,82 (м, 2H), 3,78-3,45 (м, 10H), 3,44-3,21 (м, 1H), 2,25 (ушир. с, 1H), 2,03-1,84 (м, 1H), 1,22-1,06 (м, 3H)	1,09 A 516,0	A
285		1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	S-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,50 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 7,41-7,20 (м, 6H), 7,19-7,06 (м, 2H), 5,61 (ушир. с, 1H), 3,96-3,45 (м, 7H), 3,43-3,22 (м, 1H), 2,35-2,14 (м, 6H), 1,11-0,82 (м, 6H)	1,37 A 498,2	A
286		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	S-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,55 (ушир. д, J=9,3 Гц, 1H), 7,36-7,17 (м, 6H), 6,73-6,57 (м, 2H), 6,06 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 4,01-3,81 (м, 2H), 3,77-3,42 (м, 10H), 3,41-3,22 (м, 1H), 2,25 (ушир. с, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,20-1,06 (м, 3H)	1,10 A 516,2	A

287		2-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-[3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 2,53, 92,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200-400 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26-8,18 (м, 1H), 7,81 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 7,44-7,32 (м, 1H), 7,29-7,16 (м, 1H), 7,15-6,97 (м, 3H), 6,57-6,37 (м, 2H), 3,92-3,70 (м, 1H), 3,67-3,29 (м, 10H), 2,21 (ушир. д, J=3,5 Гц, 1H), 2,01-1,92 (м, 1H)	1,33 A 569,2	A
288		2-(1-этил-1H-пирразол-3-ил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	S-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,58 (ушир. д, J=10,1 Гц, 1H), 7,42-7,15 (м, 7H), 7,10-6,96 (м, 2H), 6,02-5,81 (м, 1H), 4,08-3,55 (м, 6H), 3,54-3,27 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 1H), 2,34-2,20 (м, 1H), 2,05-1,86 (м, 1H), 1,19-1,03 (м, 9H)	1,40 A 498,2	A
289		1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пирразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	S-изомер	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,62 (ушир. д, J=10,9 Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 4H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,19-7,09 (м, 2H), 6,28 (ушир. д, J=15,5 Гц, 1H), 4,38-4,23 (м, 2H), 3,98-3,50 (м, 3H), 3,47-3,26 (м, 1H), 2,36-2,14 (м, 5H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,13-1,04 (м, 6H), 1,01-0,85 (м, 6H)	1,52 A 526,3	A
290		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пирразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,54-8,39 (м, 1H), 8,13-7,96 (м, 1H), 7,60 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,36-7,23 (м, 1H), 7,13 (ушир. д, J=12,1, 8,1 Гц, 2H), 6,26 (ушир. д, J=18,6 Гц, 1H), 4,27 (ушир. д, J=6,3 Гц, 2H), 3,96-3,43 (м, 4H), 2,34-2,06 (м, 6H), 1,07 (ушир. д, J=4,0 Гц, 6H), 1,01-0,84 (м, 6H)	1,54 A 579,1	A
291		2-(1-этил-1H-пирразол-3-ил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	R-изомер	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,58 (ушир. д, J=11,9 Гц, 1H), 7,43-7,15 (м, 7H), 7,12-6,96 (м, 2H), 6,00-5,79 (м, 1H), 4,09-3,77 (м, 2H), 3,69-3,25 (м, 5H), 2,97-2,79 (м, 1H), 2,28 (ушир. с, 1H), 2,04-1,88 (м, 1H), 1,23-0,99 (м, 9H)	1,41 A 497,9	A
292		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пирразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38 (ушир. д, J=18,4 Гц, 1H), 7,85-7,55 (м, 2H), 7,46-7,01 (м, 4H), 6,62-6,43 (м, 1H), 4,40-3,78 (м, 2H), 3,78-3,41 (м, 4H), 2,38-2,02 (м, 6H), 1,16 (ушир. т, J=7,3 Гц, 6H), 1,11-0,79 (м, 6H)	1,38 A 545,0	A
293		5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1H-пирразол-3-ил)-6-гидрокси-1-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,31 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 7,73 (кв, J=10,0 Гц, 1H), 7,39 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 7,17-7,00 (м, 2H), 6,90-6,73 (м, 2H), 5,78 (ушир. д, J=17,6 Гц, 1H), 3,93-3,57 (м, 6H), 3,57-3,28 (м, 1H), 2,76-2,59 (м, 1H), 2,08 (ушир. д, J=15,5 Гц, 1H), 2,04-1,88 (м, 1H), 1,02-0,89 (м, 9H)	1,30 A 535,2	A
294		2-(1-этил-1H-пирразол-3-ил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,16-8,93 (м, 3H), 8,75-8,50 (м, 5H), 8,26 (ушир. с, 1H), 7,33 (ушир. с, 1H), 4,05-3,65 (м, 2H), 3,53-3,20 (м, 5H), 3,00-2,86 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 1H), 1,35-1,07 (м, 9H)	1,87 A 1031,1 (2M+H)	A
295		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пирразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,62 (ушир. д, J=10,5 Гц, 1H), 7,37 (дт, J=14,6, 7,4 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,23-7,09 (м, 4H), 6,28 (ушир. д, J=15,1 Гц, 1H), 4,37-4,20 (м, 1H), 3,97-3,31 (м, 5H), 2,37-2,13 (м, 5H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,10-1,05 (м, 6H), 1,02-0,83 (м, 6H)	1,56 A 544,2	A

296		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (ушир. д. J=18,6 Гц, 1H), 8,01 (ушир. т. J=9,8 Гц, 1H), 7,47 (ушир. д. J=13,7 Гц, 1H), 7,30-7,17 (м, 1H), 7,05 (ушир. д. J=12,5, 7,6 Гц, 2H), 3,94-3,48 (м, 4H), 3,47-3,23 (м, 1H), 2,43-2,19 (м, 8H), 2,19-2,06 (м, 1H), 1,14-0,85 (м, 6H)	1,45 A 568,0	A
297		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52-8,40 (м, 1H), 7,95-7,82 (м, 1H), 7,72 (ушир. д. J=17,4 Гц, 1H), 7,24-7,09 (м, 1H), 6,99 (ушир. д. J=13,3, 7,2 Гц, 2H), 3,99-3,38 (м, 5H), 3,02-2,88 (м, 1H), 2,33 (дт. J=14,8, 7,2 Гц, 4H), 2,24-2,13 (м, 2H), 1,11-0,87 (м, 12H)	1,58 A 580,3	A
298		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (ушир. д. J=18,0 Гц, 1H), 7,92-7,84 (м, 1H), 7,47 (ушир. д. J=14,0 Гц, 1H), 7,29-7,15 (м, 1H), 7,10-6,96 (м, 2H), 3,97-3,38 (м, 5H), 2,44-2,08 (м, 9H), 1,15-0,89 (м, 6H)	1,37 A 552,3	A
299		1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-2-[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	S-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,66 (ушир. д. J=13,7 Гц, 1H), 7,39-7,18 (м, 5H), 7,17-7,08 (м, 1H), 6,97 (ушир. д. J=11,0, 7,6 Гц, 2H), 3,96-3,72 (м, 1H), 3,68-3,23 (м, 4H), 3,03-2,84 (м, 1H), 2,44-2,13 (м, 6H), 1,11-0,87 (м, 12H)	1,73 A 543,3	A
300		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,7, >95,5% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56-8,41 (м, 1H), 7,73 (ушир. д. J=15,6 Гц, 1H), 7,70-7,60 (м, 1H), 7,53-7,37 (м, 1H), 7,23-7,09 (м, 1H), 6,99 (ушир. д. J=13,6, 7,2 Гц, 2H), 4,11-3,82 (м, 1H), 3,80-3,35 (м, 4H), 3,02-2,89 (м, 1H), 2,42-2,16 (м, 5H), 2,12-1,96 (м, 1H), 1,12-0,87 (м, 12H)	1,51 A 562,3	A
301		1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	R-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,57 (ушир. д. J=8,9 Гц, 1H), 7,41-7,18 (м, 6H), 7,15-7,04 (м, 2H), 4,04-3,85 (м, 1H), 3,82-3,30 (м, 4H), 2,44-2,14 (м, 8H), 2,03-1,84 (м, 1H), 1,11-0,86 (м, 6H)	1,44 A 515,4	A
302		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,35 (ушир. д. J=3,7 Гц, 1H), 7,74-7,60 (м, 1H), 7,55-7,30 (м, 2H), 7,27-7,13 (м, 1H), 7,01 (ушир. д. J=17,5, 6,9 Гц, 2H), 3,95-3,42 (м, 5H), 2,44-2,06 (м, 9H), 1,10-0,85 (м, 6H)	1,24 A 534,1	A
303		1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	S-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,61-8,42 (м, 1H), 8,07-7,91 (м, 2H), 7,69-7,45 (м, 1H), 7,39-7,16 (м, 4H), 7,14-6,98 (м, 1H), 3,75-3,22 (м, 5H), 2,40-2,13 (м, 8H), 1,94 (с, 1H), 1,11-0,85 (м, 6H)	1,40 A 515,2	A

304		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (ушир. д, J=18,3 Гц, 1H), 8,15-7,95 (м, 1H), 7,44 (ушир. д, J=10,4 Гц, 1H), 7,35-7,19 (м, 1H), 7,09 (ушир. дд, J=14,6, 7,6 Гц, 2H), 5,65 (ушир. д, J=5,6 Гц, 1H), 3,97-3,70 (м, 1H), 3,70-3,26 (м, 7H), 2,37-2,02 (м, 6H), 1,12-0,76 (м, 6H)	1,33 A 551,2	A
305		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,54 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 7,29 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 7,24-7,04 (м, 4H), 5,59 (ушир. с, 1H), 3,99-3,73 (м, 1H), 3,73-3,32 (м, 7H), 2,35-2,14 (м, 5H), 2,09-1,96 (м, 1H), 1,11-0,83 (м, 6H)	1,27 A 516,3	A
306		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (ушир. д, J=19,9 Гц, 1H), 8,14-7,95 (м, 1H), 7,44-7,18 (м, 2H), 7,16-7,00 (м, 2H), 3,99-3,39 (м, 5H), 2,38-2,08 (м, 8H), 2,00 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 1,10-0,82 (м, 6H)	1,46 A 568,1	A
307		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38 (ушир. д, J=18,1 Гц, 1H), 7,78-7,61 (м, 1H), 7,51-7,22 (м, 3H), 7,20-7,02 (м, 2H), 3,97-3,54 (м, 4H), 3,54-3,27 (м, 1H), 2,34-2,09 (м, 5H), 2,08-1,91 (м, 4H), 1,14-0,78 (м, 6H)	1,33 A 534,2	A
308		1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47-8,27 (м, 1H), 7,65 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,43-7,21 (м, 2H), 7,10 (ушир. с, 2H), 5,97 (ушир. с, 1H), 4,13-3,49 (м, 7H), 2,37-2,04 (м, 6H), 1,19-0,77 (м, 9H)	1,19 A 531,3	A
309		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (ушир. д, J=18,6 Гц, 1H), 7,88 (кв, J=9,4 Гц, 1H), 7,52 (ушир. д, J=9,9 Гц, 1H), 7,34-7,20 (м, 1H), 7,10 (ушир. дд, J=13,5, 7,6 Гц, 2H), 5,94 (ушир. д, J=12,2 Гц, 1H), 4,04-3,67 (м, 6H), 3,55 (ушир. д, J=18,0 Гц, 1H), 2,33-2,03 (м, 6H), 1,07 (кв, J=6,9 Гц, 3H), 1,02-0,85 (м, 6H)	1,30 A 549,1	A

310		1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидроксидигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IF, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,58-7,34 (м, 2H), 7,34-7,23 (м, 3H), 7,22-7,05 (м, 3H), 6,46 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 4,07-3,70 (м, 6H), 3,65-3,38 (м, 1H), 2,35-2,12 (м, 5H), 2,07-1,94 (м, 1H), 1,19 (кв, J=6,6 Гц, 3H), 1,05-0,79 (м, 6H)	1,40 A 530,1	A
311		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидроксидигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (ушир. д, J=18,6 Гц, 1H), 8,01 (ушир. т, J=10,4 Гц, 1H), 7,62-7,44 (м, 1H), 7,36-7,20 (м, 1H), 7,17-7,01 (м, 2H), 5,92 (ушир. д, J=11,5 Гц, 1H), 4,05-3,70 (м, 4H), 3,65-3,35 (м, 3H), 2,35-2,04 (м, 6H), 1,14-0,78 (м, 9H)	1,40 A 565,1	A
312		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидроксидигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (ушир. д, J=19,2 Гц, 1H), 8,11-7,98 (м, 1H), 7,45 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 7,15 (ушир. с, 2H), 3,97-3,52 (м, 4H), 3,49-3,30 (м, 1H), 2,33-2,08 (м, 5H), 2,08-1,98 (м, 4H), 1,09-0,81 (м, 6H)	1,46 A 568,3	A
313		5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-6-гидроксидигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (ушир. д, J=16,5 Гц, 1H), 8,00 (ушир. с, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,35 (ушир. с, 2H), 7,25 (ушир. с, 1H), 6,56 (ушир. с, 1H), 3,99 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 3,63 (ушир. с, 4H), 3,49 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 2,37-2,00 (м, 6H), 1,20 (ушир. с, 3H), 1,05-0,75 (м, 6H)	1,30 A 565,1	A
314		2-(4-фтор-3-метилфенил)-6-гидроксидигидропиримидин-4-он	R-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,32 (ушир. д, J=3,1 Гц, 6H), 7,28-7,09 (м, 7H), 3,94-3,80 (м, 1H), 3,73-3,24 (м, 4H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,45-2,15 (м, 6H), 2,00-1,84 (м, 1H), 0,88-0,71 (м, 3H)	1,70 A 512,0	A
315		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-6-гидроксидигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56-8,41 (м, 1H), 7,93 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,54 (ушир. с, 2H), 7,44-7,28 (м, 2H), 6,71-6,50 (м, 1H), 4,01 (ушир. д, J=6,6 Гц, 2H), 3,92-3,26 (м, 5H), 2,35-1,97 (м, 6H), 1,21 (ушир. с, 3H), 1,08-0,78 (м, 6H)	1,27 A 548,9	A

316		2-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	S-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,71 (ушир. д, J=10,1 Гц, 1H), 7,37-7,27 (м, 4H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,18-7,04 (м, 2H), 6,25 (ушир. д, J=11,3 Гц, 1H), 3,88 (ушир. д, J=11,3 Гц, 1H), 3,79-3,36 (м, 4H), 3,35-3,14 (м, 1H), 2,39-2,13 (м, 5H), 2,00-1,85 (м, 1H), 1,07-0,83 (м, 6H), 0,74 (ушир. с, 2H), 0,59 (ушир. с, 2H)	1,72 А 524,0	А
317		1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	S-изомер	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,57 (ушир. д, J=10,3 Гц, 1H), 7,40-7,18 (м, 6H), 7,17-7,03 (м, 2H), 6,04 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 4,00-3,82 (м, 1H), 3,81-3,53 (м, 5H), 3,52-3,25 (м, 1H), 2,36-2,15 (м, 5H), 2,02-1,87 (м, 1H), 1,85-1,69 (м, 1H), 1,09-0,85 (м, 6H), 0,68-0,52 (м, 6H)	1,72 А 540,1	В
318		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,50 (ушир. д, J=19,6 Гц, 1H), 7,80-7,58 (м, 2H), 7,53-7,38 (м, 1H), 7,38-7,27 (м, 1H), 7,24-7,04 (м, 2H), 6,04 (ушир. д, J=9,3 Гц, 1H), 4,03-3,43 (м, 6H), 3,33 (ушир. с, 1H), 2,37-2,15 (м, 5H), 2,15-1,97 (м, 1H), 1,90-1,60 (м, 1H), 1,10-0,82 (м, 6H), 0,60 (ушир. д, J=5,7 Гц, 6H)	1,51 А 559,4	А
319		2-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55-8,27 (м, 1H), 7,86-7,58 (м, 2H), 7,53-7,24 (м, 2H), 7,19-6,90 (м, 2H), 6,43-6,11 (м, 1H), 3,96-3,41 (м, 4H), 3,38-3,16 (м, 2H), 2,35-1,92 (м, 6H), 1,11-0,85 (м, 6H), 0,80-0,67 (м, 2H), 0,65-0,43 (м, 2H)	1,26 А 543,3	А
320		1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (ушир. с, 1H), 8,03-7,85 (м, 1H), 7,50 (ушир. с, 1H), 7,30-7,13 (м, 1H), 7,09-6,97 (м, 2H), 6,35-6,06 (м, 1H), 3,90-3,43 (м, 6H), 3,40-3,22 (м, 1H), 2,39-1,98 (м, 6H), 1,23 (ушир. с, 1H), 1,14-0,76 (м, 6H), 0,55 (ушир. д, J=5,8 Гц, 6H)	1,61 А 577,3	В
321		5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (ушир. с, 1H), 7,92-7,78 (м, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,35-6,99 (м, 4H), 6,85-6,65 (м, 1H), 3,84-3,40 (м, 5H), 3,39-3,21 (м, 1H), 2,44-2,28 (м, 4H), 2,22-1,98 (м, 3H), 0,94-0,78 (м, 3H)	1,43 А 537,9	А
322		5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56-8,40 (м, 1H), 7,64 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,37-7,08 (м, 5H), 6,80 (ушир. д, J=4,9 Гц, 1H), 3,92-3,72 (м, 1H), 3,67-3,30 (м, 4H), 3,29-3,18 (м, 1H), 2,40 (ушир. с, 4H), 2,27-2,11 (м, 1H), 2,08-1,93 (м, 2H), 0,87 (ушир. д, J=7,3 Гц, 3H)	1,51 А 520,2	А

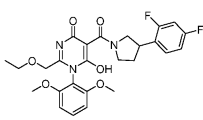
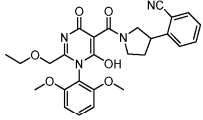
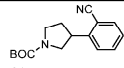
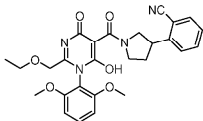
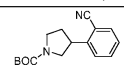
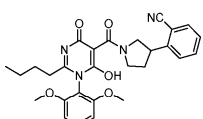
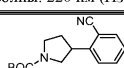
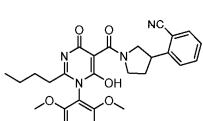
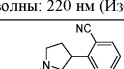
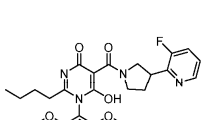
323		5-[3-(5-хлор-3-фторпирридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (ушир. д, J=18,9 Гц, 1H), 8,00 (ушир. д, J=10,1 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,36-7,10 (м, 4H), 7,06-6,89 (м, 1H), 3,62 (ушир. с, 5H), 3,47-3,31 (м, 1H), 2,42 (ушир. с, 3H), 2,31-2,01 (м, 4H), 0,87 (ушир. с, 3H)	1,64 A 554,1	A
324		5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	 10,65, 99,5% Chiralpak IG, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,60-7,46 (м, 1H), 7,42-7,00 (м, 8H), 6,86-6,65 (м, 1H), 3,79-3,52 (м, 4H), 3,51-3,26 (м, 2H), 2,43-2,27 (м, 4H), 2,22-2,05 (м, 1H), 1,99-1,82 (м, 2H), 0,94-0,73 (м, 3H)	1,58 A 519,1	A
325		2-(1-циклопропил-1H-пирразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(3,5-дифторпирридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,57-8,36 (м, 1H), 7,95-7,80 (м, 1H), 7,62 (ушир. д, J=10,4 Гц, 1H), 7,33-7,16 (м, 1H), 7,06 (ушир. д, J=14,0, 7,3 Гц, 2H), 6,23 (ушир. д, J=15,0 Гц, 1H), 3,99-3,53 (м, 5H), 3,45 (ушир. с, 1H), 2,36-2,05 (м, 6H), 1,09-0,84 (м, 6H), 0,70 (ушир. д, J=4,3 Гц, 2H), 0,57 (ушир. с, 2H)	1,32 A 561,0	A
326		5-[3-(5-хлор-3-фторпирридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропил]-2-(1-этил-1H-пирразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58-8,37 (м, 1H), 8,12-7,88 (м, 2H), 7,36-7,06 (м, 2H), 7,03-6,72 (м, 1H), 5,95 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 4,27 (ушир. д, J=6,4 Гц, 2H), 3,83-3,34 (м, 5H), 3,25 (ушир. с, 1H), 2,36-1,89 (м, 3H), 1,54-1,35 (м, 3H), 0,85 (ушир. д, J=4,3 Гц, 6H)	1,62 A 601,2	A
327		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропил]-5-[3-(3,5-дифторпирридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-(1-этил-1H-пирразол-3-ил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 (ушир. д, J=13,2 Гц, 1H), 8,08-7,78 (м, 2H), 7,39-6,93 (м, 2H), 6,85-6,58 (м, 1H), 5,90-5,57 (м, 1H), 4,40-4,14 (м, 2H), 4,11-3,53 (м, 5H), 3,48-3,28 (м, 1H), 2,40-1,97 (м, 3H), 1,43 (кв, J=7,4 Гц, 3H), 1,00-0,61 (м, 6H)	1,63 A 585,2	A
328		2-(1-циклопропил-1H-пирразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-[3-(5-фторпирридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 8,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 (ушир. д, J=18,8 Гц, 1H), 7,88-7,59 (м, 2H), 7,56-7,37 (м, 1H), 7,34-7,18 (м, 1H), 7,16-6,90 (м, 2H), 6,23 (ушир. д, J=15,9 Гц, 1H), 4,25-3,48 (м, 6H), 2,32-2,14 (м, 5H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,10-0,85 (м, 6H), 0,84-0,66 (м, 2H), 0,64-0,43 (м, 2H)	1,26 A 543,1	A
329		6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-2-пропил-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,47-6,93 (м, 10H), 5,71-5,09 (м, 1H), 4,39-3,72 (м, 2H), 3,44-2,63 (м, 4H), 2,59-2,48 (м, 6H), 1,96-1,28 (м, 3H), 2,34-1,22 (м, 1H), 1,04-0,27 (м, 3H)	1,38 A 462,2	B

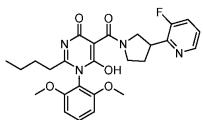
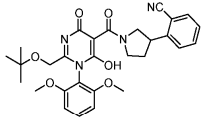
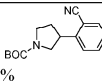
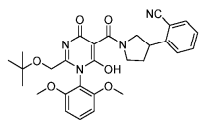
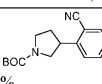
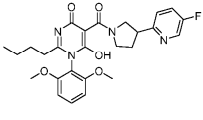
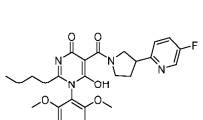
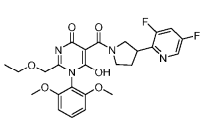
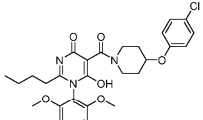
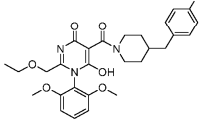
330		6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-5-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-2-пропил-3,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,36-7,16 (м, 10H), 5,76-5,35 (м, 1H), 4,40-3,48 (м, 2H), 3,44-2,63 (м, 4H), 2,59-2,48 (м, 6H), 1,96-1,28 (м, 2H), 1,73-1,27 (м, 2H), 1,04-0,59 (м, 3H)	1,37 A 462,0	B
331		3-[(1S)-1-{2-бутил-4-гидрокси-6-оксо-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,75 (ушир. с, 2H), 7,57 (ушир. с, 2H), 7,31 (ушир. с, 3H), 7,26-7,05 (м, 2H), 5,50-5,31 (м, 1H), 3,91 (с, 5H), 2,88 (ушир. д, J=9,5 Гц, 2H), 2,23 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 1,92 (с, 2H), 1,74-1,25 (м, 4H), 0,89 (ушир. д, J=6,1 Гц, 6H)	1,53 A 485,0	A
332		3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (метанол-d ₄ , 500 МГц, при 333K): δ = 8,29 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,61 (с, J=7,4 Гц, 2H), 7,52 (с, J=8,3 Гц, 1H), 7,41-7,48 (м, 1H), 3,83 (с, J=7,2 Гц, 2H), 3,71 (ушир. с, 2H), 3,56 (ушир. с, 1H), 2,78 (ушир. с, 2H), 2,54-2,62 (м, 1H), 2,47 (ушир. с, 1H), 2,20-2,34 (м, 2H), 1,68 (ушир. с, 1H), 1,32 (ушир. с, 2H), 1,02 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,87 м.д. (ушир. с, 3H)	1,33 A 522,3	A
333		3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,41 (ушир. с, 1H), 7,86 (с, J=8,5 Гц, 1H), 7,33-7,77 (м, 4H), 5,36 (ушир. с, 1H), 2,61-3,79 (м, 5H), 1,79-2,25 (м, 4H), 1,48-1,72 (м, 2H), 1,11-1,43 (м, 2H), 0,23-0,96 м.д. (м, 6H)	1,33 A 522,1	A
334		3-[(1S)-1-{4-гидрокси-6-оксо-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-2-(пропан-2-илокси)метил]-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 6,92-7,93 (м, 9H), 5,27 (ушир. с, 1H), 4,13-4,75 (м, 2H), 3,09-3,38 (м, 2H), 2,32-2,46 (м, 2H), 2,06-2,26 (м, 1H), 1,68-1,94 (м, 2H), 0,97-1,15 (м, 6H), 0,88 м.д. (с, J=7,1 Гц, 3H)	1,41 A 501,1	A
335		3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил	 7,7, >95,5% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (ушир. с, 1H), 7,27-7,92 (м, 6H), 6,63 и 5,28 (ушир. с, 1H), 3,10-4,20 (м, 3H), 2,61-2,92 (м, 2H), 2,40 (ушир. с, 1H), 1,96-2,25 (м, 3H), 1,58 (с, J=7,4 Гц, 2H), 1,16-1,43 (м, 2H), 0,85 м.д. (дд, J=12,5, 6,8 Гц, 6H)	1,52 A 504,3	A
336		3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил	 8,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,32-8,57 (м, 1H), 7,10-7,85 (м, 6H), 6,59 и 5,27 (ушир. с, 1H), 2,59-2,97 (м, 2H), 2,29-2,43 (м, 2H), 1,85-2,24 (м, 3H), 1,55 (ушир. с, 2H), 1,09-1,41 (м, 2H), 0,42-0,90 м.д. (м, 6H)	1,30 A 504,4	A
337		3-[(S)-1-{2-бутил-5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52 (ушир. с, 1H), 7,05-8,16 (м, 6H), 5,85 и 4,56 (ушир. с, 1H), 2,58-2,81 (м, 2H), 1,95-2,42 (м, 3H), 1,12-1,77 (м, 3H), 0,66-1,12 (м, 5H), 0,57 (ушир. с, 3H), 0,29 м.д. (ушир. с, 1H).	1,41 A 532,4	A
338		3-[(S)-1-{2-бутил-5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил	 7,9, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,53 (ушир. с, 1H), 6,82-8,27 (м, 6H), 5,75 и 4,53 (ушир. с, 1H), 3,09-3,68 (м, 2H), 1,76-2,43 (м, 3H), 1,13-1,73 (м, 3H), 0,62-1,07 (м, 5H), 0,54 (ушир. с, 3H), 0,30 м.д. (ушир. с, 1H)	1,41 A 532,3	A

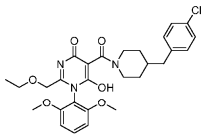
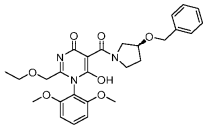
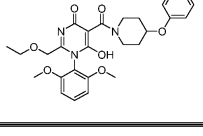
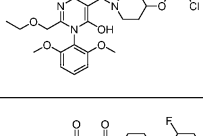
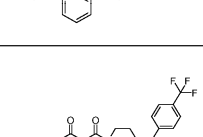
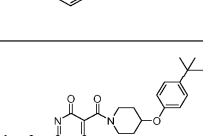
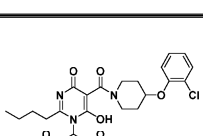
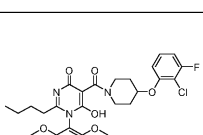
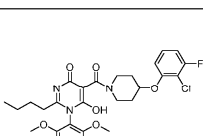
339		3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (ушир. с, 1H), 7,99 (с, J=9,2 Гц, 1H), 7,36-7,78 (м, 4H), 6,39-6,75 и 5,06-5,67 (м, 1H), 3,48 (м, 4H), 2,60-2,94 (м, 2H), 2,43 (ушир. с, 2H), 1,97-2,29 (м, 3H), 1,48-1,76 (м, 2H), 1,36 (ушир. с, 2H), 0,85 м.д. (с, J=7,3 Гц, 6H)	1,54 A 538,3	A
340		2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-(3-метоксифенил)пропил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (ушир. с, 1H), 7,85 (ушир. с, 1H), 7,25 (ушир. с, 1H), 6,43-6,98 (м, 3H), 3,64-3,05 (м, 7H), 2,59-3,03 (м, 2H), 1,98-2,43 (м, 4H), 0,95-1,78 (м, 4H), 0,20-0,88 м.д. (м, 6H)	1,62 A 527,0	A
341		2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-3-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,39 (ушир. с, 1H), 7,95 (с, J=8,5 Гц, 1H), 6,75-7,37 (м, 3H), 6,50 и 5,21 (ушир. с, 1H), 3,87-2,97 (м, 5H), 2,56-2,91 (м, 2H), 2,02-2,41 (м, 4H), 1,15-1,62 (м, 4H), 0,50-0,93 м.д. (м, 6H)	1,76 A 549,2	A
342		2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-3-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (ушир. с, 1H), 7,99 (с, J=9,2 Гц, 1H), 6,79-7,38 (м, 3H), 6,62 и 5,28 (ушир. с, 1H), 3,05-4,12 (м, 7H), 2,59-2,96 (м, 2H), 1,94-2,45 (м, 4H), 0,94-1,74 (м, 4H), 0,44-0,90 м.д. (м, 6H)	1,69 A 549,3	A
343		2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 (ушир. с, 1H), 7,84 (ушир. с, 1H), 7,05-7,50 (м, 5H), 6,14-6,79 (м, 1H), 3,15 (с, 5H), 2,40 (ушир. с, 2H), 2,00-2,30 (м, 4H), 0,98 (с, J=6,2 Гц, 4H), 0,50-0,90 м.д. (м, 6H)	1,47 A 497,5	A
344		2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,35-8,53 (м, 1H), 7,96 (ушир. с, 1H), 6,99-7,46 (м, 5H), 2,51-4,14 (м, 5H), 2,36 (ушир. с, 2H), 1,93-2,22 (м, 4H), 0,91-1,79 (м, 4H), 0,60-0,86 м.д. (м, 6H)	1,67 A 513,2	A
345		2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (с, J=15,7 Гц, 1H), 7,85 (ушир. с, 1H), 7,15-7,41 (м, 5H), 2,61-3,55 (м, 5H), 2,42 (ушир. с, 2H), 1,94-2,27 (м, 4H), 0,94-1,77 (м, 4H), 0,60-0,90 м.д. (м, 6H)	1,56 A 497,0	A
346		2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1S)-1-фенилпропил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (с, J=17,7 Гц, 1H), 7,99 (с, J=8,5 Гц, 1H), 7,10-7,47 (м, 5H), 2,59-3,87 (м, 5H), 2,40 (ушир. с, 2H), 1,91-2,32 (м, 4H), 0,96-1,81 (м, 4H), 0,52-0,93 м.д. (м, 6H)	1,67 A 512,9	A
347		2-бутил-3-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,39 (ушир. с, 1H), 7,75-8,02 (м, 1H), 7,05 (ушир. с, 1H), 6,82 (ушир. с, 2H), 6,55 и 5,23 (с, 1H), 2,57-3,85 (м, 5H), 1,91-2,38 (м, 5H), 0,91-1,69 (м, 5H), 0,43-0,88 м.д. (м, 6H)	1,50 A 533,4	A

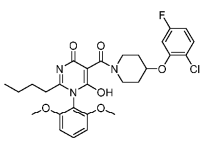
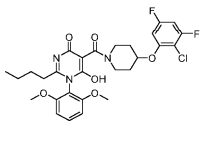
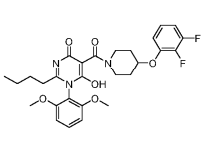
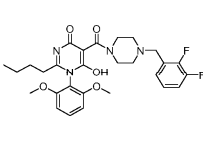
348		2-бутил-3-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,58 (м, 1H), 7,82 (ушир. с, 1H), 6,99-7,27 (м, 1H), 6,69-6,94 (м, 2H), 6,30-6,62 и 4,97-5,36 (м, 1H), 2,59-3,69 (м, 7H), 2,10 (ушир. с, 4H), 0,91-1,68 (м, 4H), 0,48-0,86 м.д. (м, 6H)	1,50 A 533,4	A
349		2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38 (ушир. с, 1H), 7,84 (ушир. с, 1H), 6,92-7,38 (м, 5H), 5,17-5,70 (м, 1H), 4,21 (с, J=7,1 Гц, 2H), 2,93-3,74 (м, 8H), 2,68 (ушир. с, 2H), 1,95-2,30 (м, 2H), 0,93-1,68 (м, 4H), 0,77 м.д. (ушир. с, 3H)	1,44 A 513,4	A
350		2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 6,8, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (ушир. с, 1H), 8,01 (ушир. с, 1H), 6,95-7,62 (м, 5H), 4,99-5,87 (м, 1H), 3,92-4,44 (м, 2H), 3,07-3,88 (м, 8H), 2,72 (ушир. с, 2H), 1,94-2,32 (м, 2H), 1,03-1,79 (м, 4H), 0,80 м.д. (ушир. с, 3H)	1,48 A 529,4	A
351		3-[(S)-{2-бутил-5-[3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил};(циклопропил)метил]-бензонитрил	 6,3, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,33-8,48 (м, 1H), 7,15-7,98 (м, 5H), 5,83 и 4,57 (ушир. с, 1H), 2,58-4,01 (м, 5H), 1,85-2,30 (м, 3H), 1,16-1,71 (м, 4H), 0,64-1,05 (м, 5H), 0,17-0,61 м.д. (м, 4H)	1,49 A 534,1	A
352		2-бутил-5-[3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-3-[(1R)-2-метокси-1-фенилэтил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	 7,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 27°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,55 (м, 1H), 7,96 (с, J=9,7 Гц, 1H), 6,82-7,67 (м, 5H), 5,22-5,89 (м, 1H), 3,92-4,57 (м, 2H), 2,95-3,89 (м, 6H), 2,59-2,87 (м, 2H), 1,90-2,26 (м, 2H), 0,93-1,77 (м, 4H), 0,77 м.д. (ушир. с, 3H)	1,52 A 528,9	A
353		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	 5,9, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,55-7,46 (м, 1H), 7,38-7,25 (м, 1H), 6,98 (с, 2H), 6,88-6,72 (м, 2H), 4,13 (ушир. с, 2H), 3,93-3,67 (м, 1H), 3,45 (ушир. с, 2H), 2,48-2,20 (м, 2H), 1,12 (ушир. с, 3H)	0,78 B 516,1	A

354		5-[3-(2,6-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,55-7,46 (м, 1H), 7,38-7,25 (м, 1H), 6,98 (с, 2H), 6,88-6,72 (м, 2H), 4,13 (ушир. с, 2H), 3,93-3,67 (м, 11H), 3,45 (ушир. с, 2H), 2,48-2,20 (м, 2H), 1,12 (ушир. с, 3H)	0,078 В 516,1	А
355		2-бутил-5-(4-(2,3-дихлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,76 (с, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (с, J=7,6 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 6,85 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,42 (ушир. с, 2H), 3,76 (с, 6H), 2,51 (ушир. с, 8H), 2,27 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,48-1,38 (м, 2H), 1,21-1,08 (м, 2H), 0,70 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,68 В 575,0	А
356		2-бутил-5-(3-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 (ушир. с, 1H), 8,03 (с, J=9,0 Гц, 1H), 7,45 (ушир. с, 1H), 6,83 (с, J=7,5 Гц, 2H), 3,88-3,35 (м, 10H), 2,23 (с, J=6,5 Гц, 3H), 2,10 (ушир. с, 1H), 1,41 (ушир. с, 2H), 1,19-1,06 (м, 2H), 0,69 (с, J=6,5 Гц, 3H)	0,96 В 531,0	А
357		2-бутил-5-(3-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 (ушир. с, 1H), 8,03 (с, J=9,0 Гц, 1H), 7,45 (ушир. с, 1H), 6,83 (с, J=7,5 Гц, 2H), 3,88-3,35 (м, 10H), 2,23 (с, J=6,5 Гц, 3H), 2,10 (ушир. с, 1H), 1,41 (ушир. с, 2H), 1,19-1,06 (м, 2H), 0,69 (с, J=6,5 Гц, 3H)	0,96 В 531,0	А
358		2-бутил-5-(3-(3,5-дифторпирдин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (ушир. с, 1H), 7,87 (ушир. с, 1H), 7,43 (ушир. с, 1H), 6,82 (ушир. с, 2H), 3,75 (ушир. с, 8H), 3,57-3,33 (м, 3H), 2,29-2,05 (м, 4H), 1,41 (ушир. с, 2H), 1,13 (ушир. с, 2H), 0,69 (ушир. с, 3H)	0,80 В 515,1	А
359		2-бутил-5-(3-(3,5-дифторпирдин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (ушир. с, 1H), 7,87 (ушир. с, 1H), 7,43 (ушир. с, 1H), 6,82 (ушир. с, 2H), 3,75 (ушир. с, 8H), 3,57-3,33 (м, 3H), 2,29-2,05 (м, 4H), 1,41 (ушир. с, 2H), 1,13 (ушир. с, 2H), 0,69 (ушир. с, 3H)	0,80 В 515,1	А
360		5-(3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 8,04-7,32 (м, 2H), 7,14-6,68 (м, 4H), 4,13 (ушир. с, 2H), 3,84 (ушир. с, 13H), 2,44-2,29 (м, 1H), 2,20-2,09 (м, 1H), 1,13 (ушир. с, 3H)	0,82 В 516,1	А

361		5-(3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	 2,78, 95,7% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 3 мл/мин, 140 бар, 45°C, длина волны: 200–400 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 8,04-7,32 (м, 2H), 7,14-6,68 (м, 4H), 4,13 (ушир. с, 2H), 3,84 (ушир. с, 13H), 2,44-2,29 (м, 1H), 2,20-2,09 (м, 1H), 1,13 (ушир. с, 3H)	0,82 В 516,1	А
362		2-(1-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрил	 5,68, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,86-7,78 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 6,86-6,74 (м, 2H), 3,95 (с, J=9,5 Гц, 2H), 3,78-3,35 (м, 10H), 3,35-3,20 (м, 2H), 2,40-2,26 (м, 1H), 2,06 (ушир. с, 1H), 1,02-0,90 (м, 3H)	0,83 В 505,0	А
363		2-(1-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрил	 4,87, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,86-7,78 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 6,86-6,74 (м, 2H), 3,95 (с, J=9,5 Гц, 2H), 3,78-3,35 (м, 10H), 3,35-3,20 (м, 2H), 2,40-2,26 (м, 1H), 2,06 (ушир. с, 1H), 1,02-0,90 (м, 3H)	0,83 В 505,0	А
364		2-(1-(2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрил	 5,68, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,82 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,72-7,56 (м, 2H), 7,49-7,38 (м, 2H), 6,88-6,76 (м, 2H), 4,05-3,36 (м, 11H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,24-2,12 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,50-1,32 (м, 2H), 1,20-1,03 (м, 2H), 0,78-0,60 (м, 3H)	0,80 В 503,0	А
365		2-(1-(2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрил	 4,87, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,82 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,72-7,56 (м, 2H), 7,49-7,38 (м, 2H), 6,88-6,76 (м, 2H), 4,05-3,36 (м, 11H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,24-2,12 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,50-1,32 (м, 2H), 1,20-1,03 (м, 2H), 0,78-0,60 (м, 3H)	0,80 В 503,0	А
366		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(3-фторпиримидин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	 9,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,31-8,17 (м, 1H), 7,49-7,32 (м, 2H), 7,22 (дт, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 6,73 (с, J=8,4 Гц, 2H), 3,94-3,46 (м, 11H), 2,27 (с, J=7,9 Гц, 4H), 1,44 (ушир. с, 2H), 1,17-1,04 (м, 2H), 0,67 (т, J=7,4 Гц, 3H)	0,77 В 497,3	А

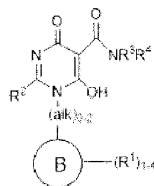
367		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	 8,5, >99,8% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,31-8,17 (м, 1H), 7,49-7,32 (м, 2H), 7,22 (дт, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 6,73 (с, J=8,4 Гц, 2H), 3,94-3,46 (м, 11H), 2,27 (с, J=7,9 Гц, 4H), 1,44 (ушир. с, 2H), 1,17-1,04 (м, 2H), 0,67 (т, J=7,4 Гц, 3H)	0,77 В 497,3	А
368		2-(1-(2-(<i>tert</i> -бутоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрил	 5,68, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,88-7,76 (м, 1H), 7,71-7,54 (м, 2H), 7,50-7,35 (м, 2H), 6,86-6,70 (м, 2H), 3,86 (ушир. с, 2H), 3,17 (с, 11H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 0,82 (с, J=14,6 Гц, 9H)	0,83 В 533,1	А
369		2-(1-(2-(<i>tert</i> -бутоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)бензонитрил	 4,87, >99% Chiralpak IC, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/0,1% DEA/85% CO ₂ ; характеристики потока: 2 мл/мин, 150 бар, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,88-7,76 (м, 1H), 7,71-7,54 (м, 2H), 7,50-7,35 (м, 2H), 6,86-6,70 (м, 2H), 3,86 (ушир. с, 2H), 3,17 (с, 11H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 0,82 (с, J=14,6 Гц, 9H)	0,83 В 533,1	А
370		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	 8,4, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% CO ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 2)	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,30 (ушир. с, 1H), 7,33 (с, 3H), 6,80-6,67 (м, 2H), 3,81-3,44 (м, 11H), 2,28 (т, J=7,6 Гц, 4H), 1,43 (ушир. с, 2H), 1,18-1,03 (м, 2H), 0,74-0,56 (м, 3H)	0,75 В 497,3	А
371		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	 7,7, >95,5% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 10% IPA/90% O ₂ ; характеристики потока: 340 мл/мин, 45°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,30 (ушир. с, 1H), 7,33 (с, 3H), 6,80-6,67 (м, 2H), 3,81-3,44 (м, 11H), 2,28 (т, J=7,6 Гц, 4H), 1,43 (ушир. с, 2H), 1,18-1,03 (м, 2H), 0,74-0,56 (м, 3H)	0,75 В 497,3	А
372		5-(3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	 5,6, >99,7% Whelko, 5 × 50 см, 10 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO ₂ ; характеристики потока: 350 мл/мин, 30°C, длина волны: 220 нм (Изомер 1)	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 8,00-7,82 (м, 1H), 7,40 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 6,88-6,73 (м, 2H), 4,07-3,44 (м, 11H), 3,26 (ушир. с, 2H), 2,55 (с, 2H), 2,30-2,04 (м, 2H), 1,05-0,85 (м, 3H)		А
373		2-бутил-5-(4-(4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,44 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (ушир. д, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (ушир. д, J=8,8 Гц, 2H), 6,82 (с, J=8,5 Гц, 2H), 3,73 (с, 9H), 2,19 (ушир. д, J=7,8 Гц, 2H), 1,91 (с, 4H), 1,64-1,46 (м, 2H), 1,46-1,37 (м, 2H), 1,20-1,06 (м, 2H), 0,69 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,97 В 542,0	А
374		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-(4-(4-фторбензил)пиперидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,43 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,11-7,04 (м, 2H), 6,80 (с, J=8,5 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,72 (с, 6H), 3,30-3,22 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,46 (с, J=6,9 Гц, 2H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,61-1,44 (м, 2H), 1,18-0,99 (м, 2H), 0,96 (т, J=6,9 Гц, 4H)	0,86 В 526,1	А

375		5-(4-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,41 (ушир. т, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (ушир. д, J=8,1 Гц, 2H), 7,18 (ушир. д, J=8,1 Гц, 2H), 6,79 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 3,97-3,51 (м, 8H), 3,24 (ушир. д, J=6,9 Гц, 2H), 2,55 (с, 4H), 2,48-2,43 (м, 2H), 1,90 (с, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,60-1,33 (м, 2H), 0,95 (с, 3H)	0,95 В 542,0	A
376		(S)-5-(3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,43 (с, 1H), 7,37-7,25 (м, 5H), 6,81 (с, J=8,3 Гц, 2H), 4,52-4,40 (м, 2H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,57-3,21 (м, 6H), 2,03-1,92 (м, 2H), 0,97 (т, J=6,9 Гц, 3H)	1,58 В 509,2	A
377		5-(4-(4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,47-7,36 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,01 (с, J=8,7 Гц, 2H), 6,79 (с, J=8,4 Гц, 2H), 4,60 (ушир. с, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,73 (ушир. с, 6H), 3,36-3,16 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,91 (с, 3H), 1,67-1,47 (м, 2H), 0,97 (т, J=6,9 Гц, 3H)	0,90 В 544,0	A
378		5-(4-(2-хлор-5-фторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,50-7,36 (м, 1H), 7,23 (с, J=8,8 Гц, 1H), 6,87-6,74 (м, 3H), 4,81-4,66 (м, 1H), 3,88 (ушир. с, 2H), 3,73 (с, 6H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,91 (с, 4H), 1,73-1,50 (м, 2H), 0,96 (ушир. с, 3H)	0,92 В 562,0	A
379		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-(4-(2-фторфенил)пиперидин-1-карбонил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42 (с, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 2H), 6,80 (с, J=8,5 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,73 (ушир. с, 6H), 3,51-2,98 (м, 6H), 1,82-1,46 (м, 5H), 0,97 (т, J=6,9 Гц, 3H)	1,6 В 511,2	A
380		2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,63 (с, J=8,0 Гц, 2H), 7,51-7,31 (м, 3H), 6,84 (с, J=8,5 Гц, 2H), 3,82-3,68 (м, 5H), 2,58 (с, J=6,9 Гц, 2H), 2,55 (с, 2H), 2,21 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,84-1,71 (м, 1H), 1,62-1,36 (м, 4H), 1,23 (с, 3H), 1,20-0,96 (м, 4H), 0,70 (т, J=7,3 Гц, 3H)	1,0 В 574,0	A
381		2-бутил-5-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,45 (с, 1H), 7,27 (с, J=8,6 Гц, 2H), 6,92-6,78 (м, 4H), 4,63-4,48 (м, 1H), 3,75 (с, 6H), 2,52-2,48 (м, 4H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,00-1,82 (м, 2H), 1,68-1,37 (м, 4H), 1,24 (с, 9H), 1,19-1,09 (м, 2H), 0,71 (с, 3H)	1,1 В 564,1	B
382		2-бутил-5-(4-(2-хлорфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,52-7,36 (м, 2H), 7,33-7,16 (м, 2H), 6,96 (т, J=7,1 Гц, 1H), 6,87-6,76 (м, 2H), 4,79-4,63 (м, 1H), 3,75 (с, 6H), 2,21 (ушир. с, 2H), 1,91 (с, 3H), 1,72-1,55 (м, 2H), 1,44 (ушир. с, 2H), 1,23 (с, 3H), 1,15 (с, J=7,3 Гц, 2H), 0,71 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,94 В 542,0	A
383		2-бутил-5-(4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,45 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,24 (м, 2H), 7,21-7,08 (м, 1H), 6,83 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,38 (ушир. с, 1H), 3,74 (с, 8H), 3,17 (с, 2H), 2,25-2,17 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,76-1,56 (м, 2H), 1,47-1,37 (м, 2H), 1,18-1,09 (м, 2H), 0,69 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,91 В 560,0	A
384		2-бутил-5-(4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,46 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 6,99 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,79 (ушир. с, 1H), 3,75 (с, 6H), 3,64-3,25 (м, 4H), 2,26-2,17 (м, 2H), 1,99-1,84 (м, 2H), 1,74-1,54 (м, 2H), 1,44 (ушир. с, 2H), 1,23 (с, 3H), 0,71 (т, J=7,3 Гц, 4H)	0,92 В 560,0	A

385		2-бутил-5-(4-(2-хлор-5-фторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,55-7,35 (м, 2H), 7,28-7,05 (м, 1H), 6,93-6,63 (м, 3H), 4,76 (ушир. с, 1H), 3,75 (с, 6H), 2,51 (ушир. с, 4H), 2,26-2,14 (м, 2H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,73-1,53 (м, 2H), 1,51-1,37 (м, 2H), 1,23-1,07 (м, 2H), 0,70 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,93 В 560,0	А
386		2-бутил-5-(4-(2-хлор-3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,45 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,17 (с, J=10,7 Гц, 1H), 7,05 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,84 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,87-4,73 (м, 1H), 3,75 (ушир. с, 6H), 3,53-3,21 (м, 5H), 2,29-2,12 (м, 2H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,74-1,54 (м, 2H), 1,49-1,33 (м, 2H), 1,15 (с, J=7,1 Гц, 2H), 0,71 (т, J=7,2 Гц, 3H)	0,93 В 577,9	А
387		2-бутил-5-(4-(2,3-дифторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,46 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 2H), 7,04-6,92 (м, 1H), 6,84 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,68 (ушир. с, 1H), 3,75 (с, 6H), 3,37-3,20 (м, 1H), 2,26-2,18 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 2H), 1,71-1,48 (м, 2H), 1,48-1,37 (м, 2H), 1,29-1,20 (м, 3H), 1,19-1,09 (м, 2H), 0,70 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,88 В 544,0	А
388		2-бутил-5-(4-(2,3-дифторбензил)пиперазин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,55-7,42 (м, 2H), 7,38-7,28 (м, 2H), 6,85 (с, J=8,5 Гц, 2H), 4,32-4,14 (м, 2H), 3,75 (с, 6H), 2,51 (ушир. с, 8H), 2,26 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,41 (с, J=7,2 Гц, 2H), 1,14 (с, J=7,2 Гц, 2H), 0,69 (т, J=7,3 Гц, 3H)	0,65 В 543,1	А

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

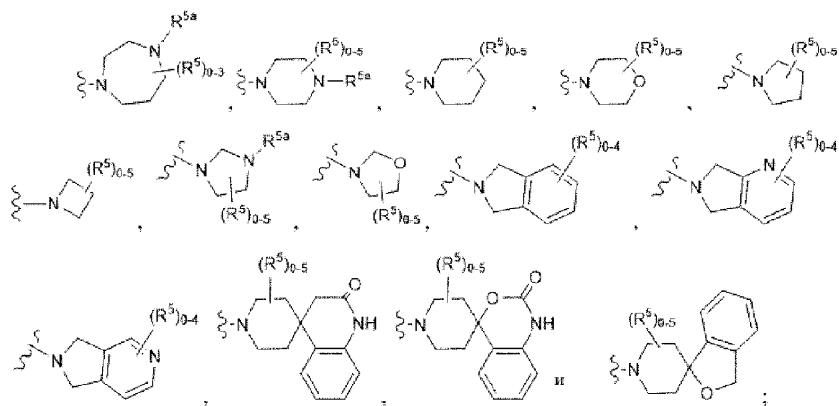
alk представляет собой C₁₋₆алкилен, замещенный 0-5 R^c;

кольцо В независимо выбрано из C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкенила, C₆₋₁₀арила, 9-10-членного бициклического карбоциклила и 6-членного гетероарила, включающего по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, выбранный из серы, кислорода или азота;

R¹ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, C₁₋₄алкила, замещенного 0-3 R^c, и C₃₋₆циклоалкила, замещенного 0-3 R^c;

R² независимо выбран из C₁₋₅алкила, замещенного 0-3 R^c; C₂₋₅алкенила, C₆₋₁₀арила, замещенного 0-3 R^c, гетероарила, замещенного 0-3 R^c, C₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)₁₋₄OC₁₋₅алкила, -(CH₂)₁₋₄NHC₁₋₅алкила и -(CH₂)₁₋₃OC₃₋₆циклоалкила;

R³ и R⁴ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо или спирогетероциклическое кольцо, выбранное из



R^5 в каждом случае независимо выбран из OH, галогена, $-(CR^7R^7)_n-R^6$, $-OR^6$, $-S(O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NR^aR^6$, $-C(=O)NR^aR^6$, $-NR^aC(=O)R^6$, $-NR^aC(=O)OR^6$, $-OC(=O)NR^aR^6$, $-C(=O)OR^6$, $-S(O)_pNR^aR^6$, $-NR^aS(O)_pNR^aR^6$ и $-NR^aS(O)_pR^6$;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)NR^aR^6$, $-(CR^7R^7)_n-R^6$, $-C(=O)-R^6$ и $-S(O)_pR^6$;

R^6 в каждом случае независимо выбран из $-(CR^7R^7)_n-C_{6-10}$ арила, $-(CR^7R^7)_n-C_{3-6}$ циклоалкила и $-(CR^7R^7)_n$ -гетероарила, каждый из которых замещен 0-3 R^8 ;

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

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-NHC(=O)OR^b$, C_{1-4} алкила, замещенного 0-3 R^c , $(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-3 R^c , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-3 R^c ;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^c , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 R^c , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-5 R^c ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 R^c ;

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

R^c в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ арила, $-(CH_2)_nOR^f$, $-S(O)_pR^f$, $-C(=O)NR^fR^f$, $-NR^fC(=O)R^f$, $-S(O)_pNR^fR^f$, $-NR^fS(O)_pR^f$, $-NR^fC(=O)OR^f$, $-OC(=O)NR^fR^f$ и $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

R^f в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного галогеном и OH, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

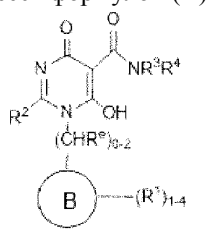
n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4; и

p в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2;

причем "гетероцикл" или "гетероциклическое кольцо" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S; и причем "карбоцикл" означает любое стабильное моноциклическое, бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим; и

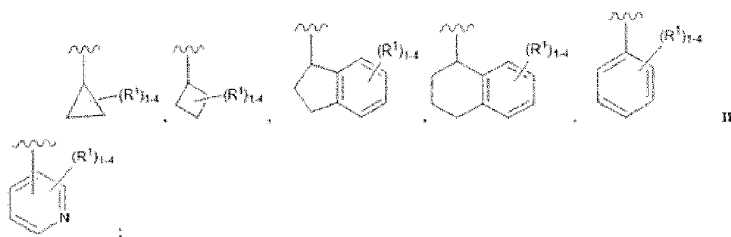
причем "гетероарил" означает стабильное моноциклическое или полициклическое ароматическое кольцо, которое включает в себя по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот.

2. Соединение по п.1, характеризующееся формулой (II)



(II)

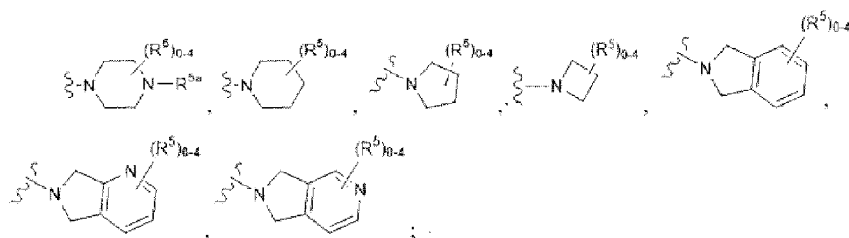
или его энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B независимо выбрано из



R^1 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN, C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^2 независимо выбран из C_{1-5} алкила, замещенного 0-3 R^e ; C_{2-5} алкенила, C_{6-10} арила, замещенного 0-3 R^e , гетероарила, замещенного 0-3 R^e , C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_{1-4}OC_{1-5}$ алкила и $-(CH_2)_{1-3}OC_{3-6}$ циклоалкила;

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из



R^5 в каждом случае независимо выбран из OH, галогена, $-(CR^7R^7)_n-R^6$, $-OR^6$, $-S(O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NR^aR^6$, $-C(=O)NR^aR^6$, $-NR^aC(=O)R^6$, $-NR^aC(=O)OR^6$, $-OC(=O)NR^aR^6$, $-C(=O)OR^6$, $-S(O)_pNR^aR^6$, $-NR^aS(O)_pNR^aR^6$ и $-NR^aS(O)_pR^6$;

R^{5a} независимо выбран из $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)NR^aR^6$, $-(CR^7R^7)_n-R^6$, $-C(=O)-R^6$ и $-S(O)_pR^6$;

R^6 в каждом случае независимо выбран из $-(CR^7R^7)_n-C_{6-10}$ арила, $-(CR^7R^7)_n-C_{3-6}$ циклоалкила и $-(CR^7R^7)_n$ -гетероарила, каждый замещен 0-3 R^8 ;

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

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, C_{1-4} алкила, замещенного 0-3 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-3 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-3 R^e ;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-5 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 R^e ;

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

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , C_{1-6} алкила, необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_n-4-6$ -членного гетероциклила, $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ арила, $-(CH_2)_n$ -гетероарила и $-(CH_2)_nOC_{1-4}$ алкила; и

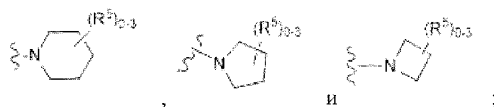
n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

3. Соединение по п.2 или его энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

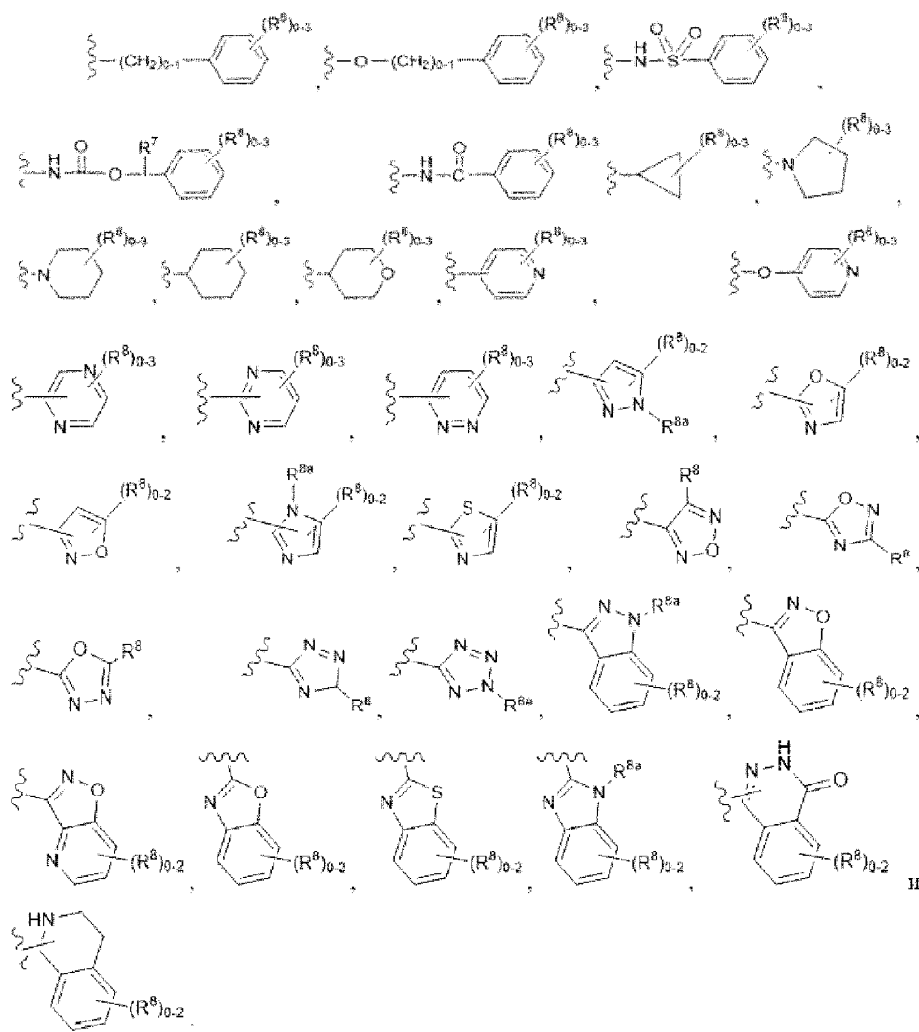
R^1 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN, C_{1-4} алкила и OC_{1-4} алкила;

R^2 независимо выбран из C_{1-5} алкила, замещенного 0-3 R^e ; C_{2-5} алкенила, фенила, замещенного 0-3 R^e , 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-3 R^e , C_{3-6} циклоалкила и $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из



R^5 независимо в каждом случае выбран из OH,



R^8 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $=\text{O}$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ -фенила, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} -циклоалкила, замещенного 0-3 R^e , и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, замещенного 0-3 R^e ;

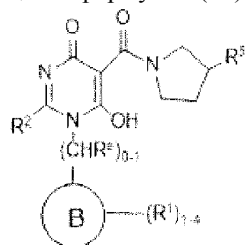
R^{8a} в каждом случае независимо выбран из H, CH_3 , фенила, замещенного 0-3 R^e , и гетероцикла, замещенного 0-3 R^e ;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, замещенного 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} -карбоцикла, замещенного 0-5 R^e , и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, замещенного 0-5 R^e ;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H , C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} -циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{6-10} -арила, $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероарила и $-(\text{CH}_2)_n$ - OC_{1-4} -алкила; и

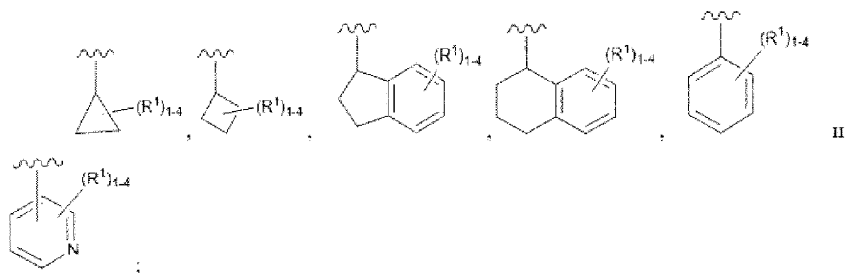
n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

4. Соединение по п.3, характеризующееся формулой (III)



(III)

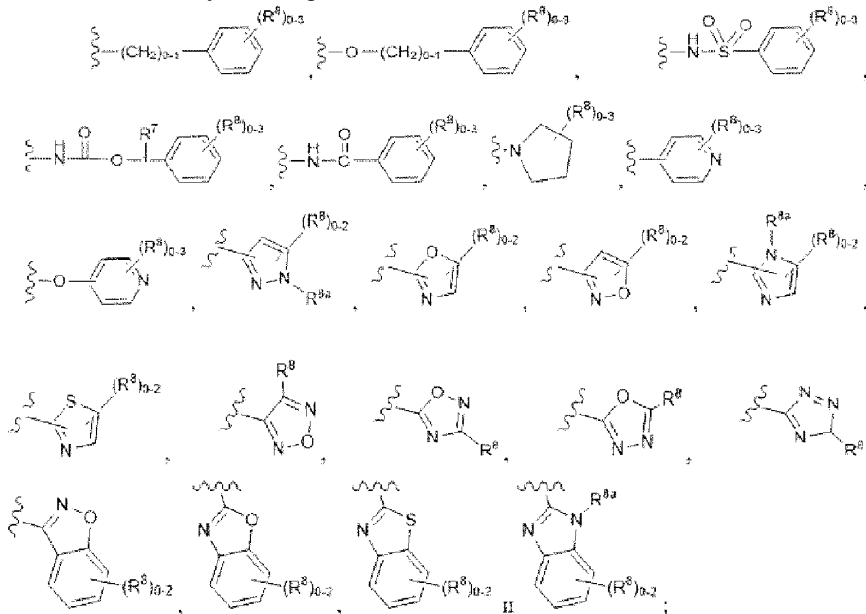
или его энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B независимо выбрано из



R¹ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN, C₁₋₄алкила и ОС₁₋₄алкила;

R² независимо выбран из C₁₋₅алкила, замещенного 0-3 R^e; C₂₋₅алкенила, фенила, замещенного 0-3 R^e, 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-3 R^e, C₃₋₆циклоалкила и CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R^5 независимо в каждом случае выбран из OH .



R⁸ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃, -C(=O)NH₂, -(CH₂)_n-фенила, замещенного 0-3 R^c, -(CH₂)_n-C₃₋₆циклоалкила, замещенного 0-3 R^c, и -(CH₂)_n-гетероциклила, замещенного 0-3 R^c;

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из H, CH_3 , фенила, замещенного 0-3 R^e , и гетероциклила, замещенного 0-3 R^e ;

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

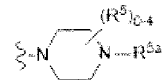
R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного F и Cl, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, -(CH₂)_n-C₆₋₁₀арила, -(CH₂)_n-гетероарила и -(CH₂)_nOC₁₋₄алкила; и

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

5. Соединение по п.2 или его энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, -OH, -CH₂CH₃, -OCH₃ и -OCF₃;

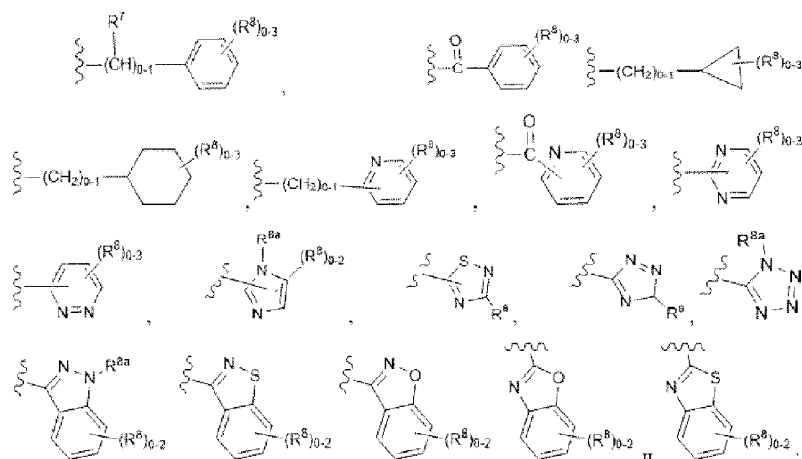
R^2 независимо выбран из C_{1-5} алкила, замещенного 0-3 R^e ; C_{2-5} алкенила, фенила, замещенного 0-3 R^e , 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-3 R^e , C_{3-6} циклоалкила и $-CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;



R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют

R^5 независимо в каждом случае выбран из -OH, F и Cl;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из



R^8 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -фенила, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} -циклоалкила, замещенного 0-3 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, замещенного 0-3 R^e ;

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из H, CH_3 , фенила, замещенного 0-3 R^e , и гетероцикла, замещенного 0-3 R^e ;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, замещенного 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} -карбоцикла, замещенного 0-5 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, замещенного 0-5 R^e ;

R^b в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, замещенного 0-5 R^e , C_{2-6} -алкенила, замещенного 0-5 R^e , C_{2-6} -алкинила, замещенного 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} -карбоцикла, замещенного 0-5 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, замещенного 0-5 R^e ;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} -циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, $-(CH_2)_n$ - C_{6-10} -арила и $-(CH_2)_n$ -гетероарила; и

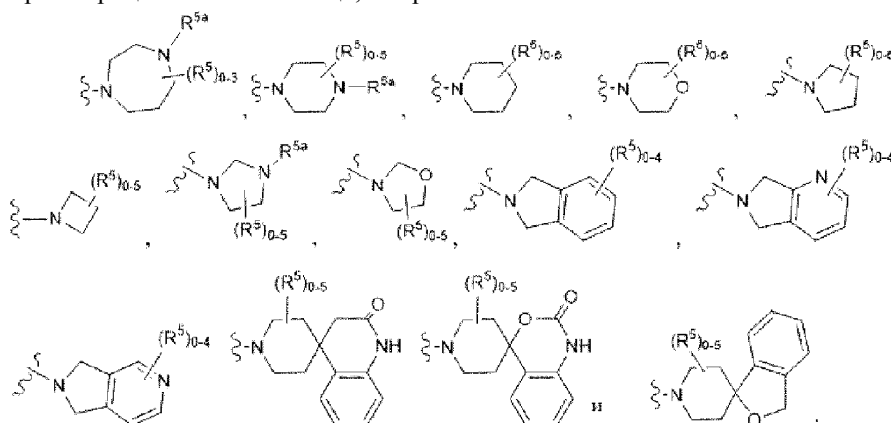
n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

6. Соединение по п.1 или его энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 в каждом случае независимо выбран из $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, OCH_2Ph , $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ и циклопропила;

R^2 независимо выбран из C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 R^e ; C_{2-4} -алкенила, фенила, замещенного 0-3 R^e , 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-3 R^e , C_{3-6} -циклоалкила и $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо или спирогетероциклическое кольцо, выбранное из



R^6 в каждом случае независимо выбран из $-(CR^7R^7)_n$ - C_{6-10} -арила, $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-6} -циклоалкила и $-(CR^7R^7)_n$ -гетероарила, каждый замещен 0-3 R^8 ;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила и C_{6-10} -арила;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 R^e , фенила, замещенного 0-3 R^e , и гетероцикла, замещенного 0-3 R^e ;

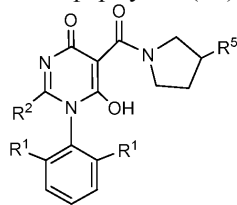
R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, замещенного 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -фенила, замещенного 0-5 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероарила, замещенного 0-5 R^e ;

R^b в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, замещенного 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} -карбоцикла, замещенного 0-5 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, замещенного 0-5 R^e ;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , C_{1-6} -алкила, необязательно

замещенного F и Cl, OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, -(CH₂)_n-C₆₋₁₀арила, -(CH₂)_n-гетероарила; и
n независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

7. Соединение по п.4, характеризующееся формулой (IV)



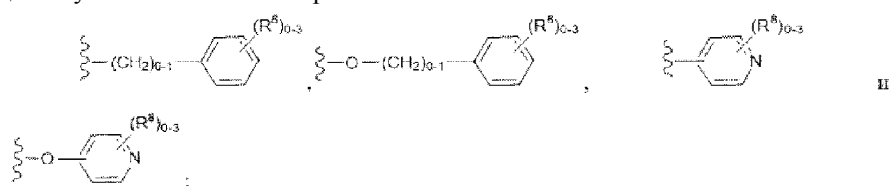
(IV)

или его энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, OH, C₁₋₄алкила и OC₁₋₄алкила;

R² независимо выбран из -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂-циклопропила, -CH₂CH₂-циклопропила, циклобутила, цикlopentила, -CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, фенила, замещенного 0-2 R^c, и 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-2 R^c;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из



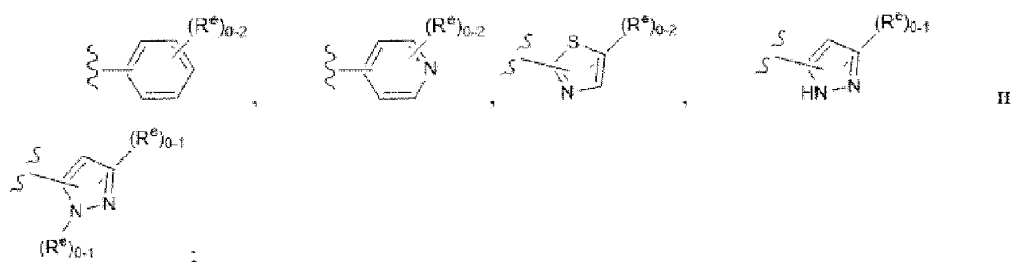
R⁸ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃, -C(=O)NH₂, -(CH₂)_n-фенила, замещенного 0-3 R^c, -(CH₂)_n-C₃₋₆циклоалкила, замещенного 0-3 R^c, и -(CH₂)_n-гетероцикла, замещенного 0-3 R^c;

R^c в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, -(CH₂)_n-C₆₋₁₀арила и -(CH₂)_n-гетероарила; и
n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

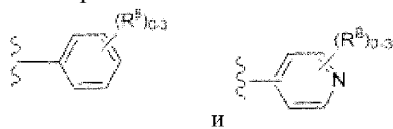
8. Соединение по п.7 или его энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ оба представляют собой CH₂CH₃ или оба представляют собой OCH₃;

R² независимо выбран из



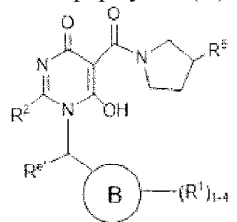
R⁵ независимо в каждом случае выбран из



R⁸ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, CN, CH₃ и CF₃; и

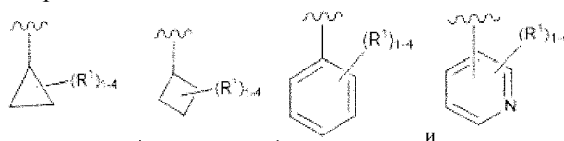
R^c в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C₁₋₃алкила и циклопропила.

9. Соединение по п.4, характеризующееся формулой (V)



(V)

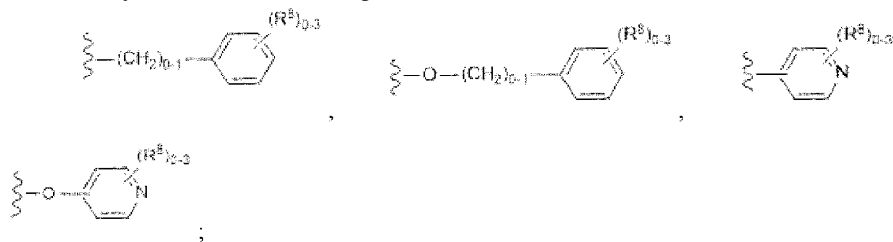
или его энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В независимо выбрано из



R^1 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN и OC_{1-4} алкила;

R^2 независимо выбран из $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2CH_2$ -циклопропила, циклобутила, циклопентила, $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ и $CH_2OCH(CH_3)_2$, фенила, замещенного 0-2 R^e , и 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-2 R^e ;

R^5 в каждом случае независимо выбран из



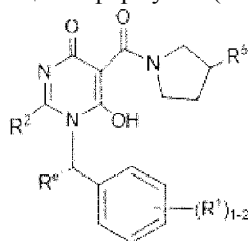
R^8 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n$ -фенила, замещенного 0-3 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, замещенного 0-3 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-3 R^e ;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , C_{1-6} алкила, необязательно замещенного F и Cl, OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} гетероциклила, $-(CH_2)_n$ - C_{6-10} арила и $-(CH_2)_n$ -гетероарила;

R^e независимо выбран из C_{1-2} алкила, $-CH_2OC_{1-2}$ алкила и циклопропила; и

n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

10. Соединение по п.9, характеризующееся формулой (VI)

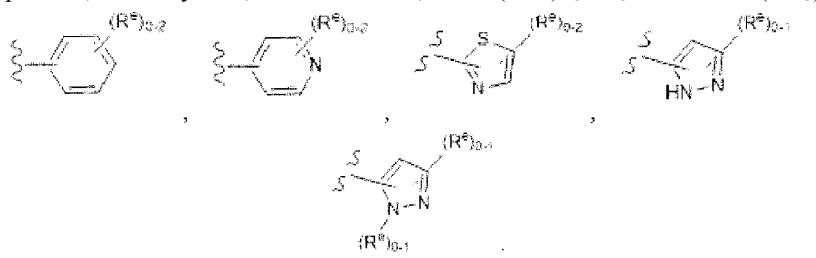


(VI)

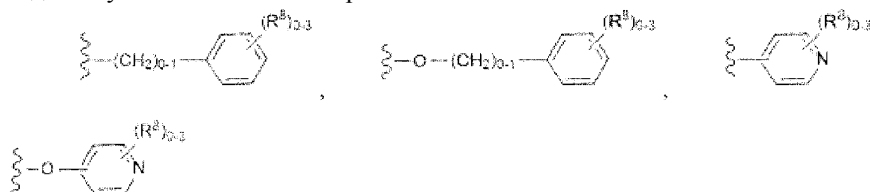
или его энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN и OC_{1-4} алкила;

R^2 независимо выбран из $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2CH_2$ -циклопропила, циклобутила, циклопентила, $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ и $CH_2OCH(CH_3)_2$,



R^5 в каждом случае независимо выбран из

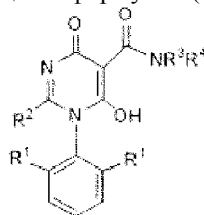


R^8 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n$ -фенила, замещенного 0-3 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, замещенного 0-3 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-3 R^e ;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, $-\text{CO}_2\text{H}$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного F и Cl, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ гетероциклила, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{6-10}$ арила и $-(\text{CH}_2)_n\text{-гетероарила}$;

R^e независимо выбран из C_{1-2} алкила, $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-2}$ алкила и циклопропила; и n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

11. Соединение по п.2, характеризующееся формулой (VII)



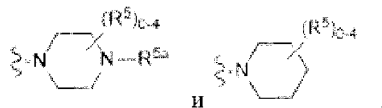
(VII)

или его энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

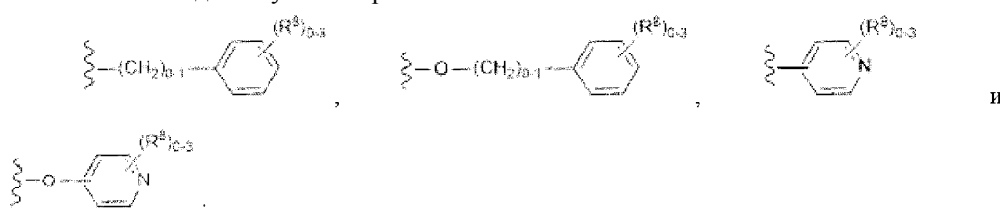
R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-2} алкила и $-\text{OC}_{1-2}$ алкила;

R^2 независимо выбран из $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-циклопропила}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-циклопропила}$, циклобутила, цикlopentила, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, фенила, замещенного 0-2 R^e , и 5-6-членного гетероарила, замещенного 0-2 R^e ;

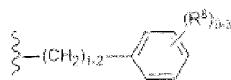
R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из



R^5 независимо в каждом случае выбран из



R^{5a} представляет собой



R^8 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, CN, CH_3 , CF_3 , $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-фенила}$, замещенного 0-3 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-3 R^e , и $-(\text{CH}_2)_n\text{-гетероциклила}$, замещенного 0-3 R^e ;

R^e в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , C_{1-6} алкила, необязательно замещенного F и Cl, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_n\text{-4-6-членного гетероциклила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{6-10}$ арила и $-(\text{CH}_2)_n\text{-гетероарила}$; и n независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

12. Соединение по любому из пп.1-11, причем соединение выбрано из

2-бутил-5-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (1),

(R)-2-бутил-1-(2,6-дициклопропилфенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (2),

1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (3),

(S)-2-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (4),

(R)-1-(2,6-бис-(метокси- d_3)фенил)-2-бутил-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (5),

2-бутил-6-гидрокси-3-((S)-1-фенилпропил)-5-((R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (6),

1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-(2-метоксифенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(5-метилпиридин-3-ил)пиримидин-4(1H)-она (7),

(R)-2-(бут-3-ен-1-ил)-6-гидрокси-3-(2-метокси-6-метилфенил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она, диастереоизомера (1) и диастереоизомера (8),

1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-(паратоллил)азетидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (9),
 2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (10),
 (R)-2-(циклопропоксиметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (11),
 (R)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (12),
 2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (13),
 (R)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-изопентил-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (14),
 2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (15),
 (S)-2-(бут-3-ен-1-ил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (16),
 (R)-3-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (17),
 1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)-5-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (18),
 2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-(орто-толил)пирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (19),
 (R)-2-(циклобутуксиметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (20),
 5-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (21),
 5-(3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(циклопропоксиметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (22),
 (R)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (23),
 (S)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-изопентил-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (24),
 1-(2,6-диэтилфенил)-5-(3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)-6-гидрокси-2-(изопропоксиметил)пиримидин-4(1H)-она (25),
 5-(3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (26),
 (R)-2-(бут-3-ен-1-ил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (27),
 5-(3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил)-2-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (28),
 (S)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(1H)-она (29),
 (R)-2-циклопентил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (30),
 (S)-2-(циклопропилметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (31),
 (R)-2-(циклопропилметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (32),
 (S)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)-2-(4,4,4-трифторбутил)пиримидин-4(1H)-она (33),
 (S)-2-циклопентил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (34),
 (R)-2-(бут-3-ен-1-ил)-6-гидрокси-3-(2-метокси-6-метилфенил)-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)пиримидин-4(3H)-она (35),
 (S)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)-2-(4,4,4-трифторбутил)пиримидин-4(1H)-она (36),
 (R)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)-2-(4,4,4-трифторбутил)пиримидин-4(1H)-она (40),
 2-бутил-5-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1H)-она (41),
 2-[(трет-бутокс)иметил]-5-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (42),

2-бутил-5-[3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (43),
 2-[(трет-бутокси)метил]-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (44),
 2-бутил-5-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (45),
 2-бутил-5-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбонил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (46),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (47),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (48),
 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (49),
 2-[(трет-бутокси)метил]-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (50),
 2-[(трет-бутокси)метил]-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (51),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (52),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-[3-(2-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (53),
 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (54),
 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (55),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбонил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (56),
 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-5-[3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (57),
 бензил-N-[(3S)-1-[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]карбамата (58),
 5-[(3R)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (59),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{1H,2H,3H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбонил}-1,4-дигидропиримидин-4-она (60),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбонил}-1,4-дигидропиримидин-4-она (61),
 бензил-N-[(3R)-1-[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]карбамата (62),
 5-[(3S)-3-(бензилокси)пирролидин-1-карбонил]-2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (63),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(3S)-3-[(пиридин-2-ил)метокси]пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (64),
 2-[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрила (65),
 2-бутил-5-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (66),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-{3-[(4-фторфенил)метил]пирролидин-1-карбонил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (67),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (68),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-5-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (69),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (70),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбонил]-1,4-дигидропиримидин-4-она (71),
 2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-(4-фенилпиперидин-1-карбонил)-1,4-дигидропиримидин-4-она (72),
 5-(3-бензилпирролидин-1-карбонил)-2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (73),

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

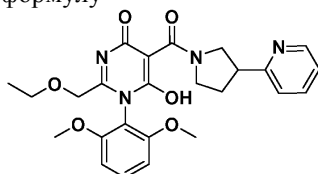
[illegible]

[illegible]

[illegible]

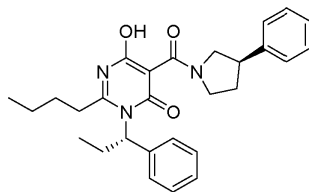
- 2-бутил-5-(4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (384),
 2-бутил-5-(4-(2-хлор-5-фторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (385),
 2-бутил-5-(4-(2-хлор-3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (386),
 2-бутил-5-(4-(2,3-дифторфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (387),
 2-бутил-5-(4-(2,3-дифторбензил)пиперазин-1-карбонил)-1-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-она (388),
 или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, имеющее формулу



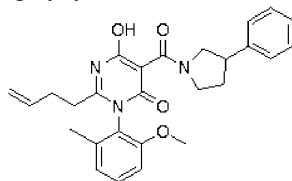
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, имеющее формулу



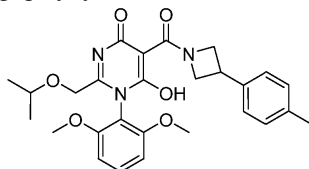
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1, имеющее формулу



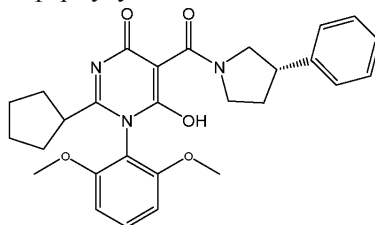
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, имеющее формулу



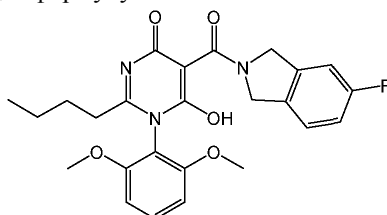
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.1, имеющее формулу



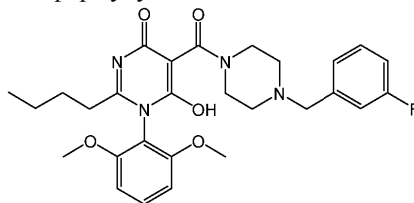
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1, имеющее формулу



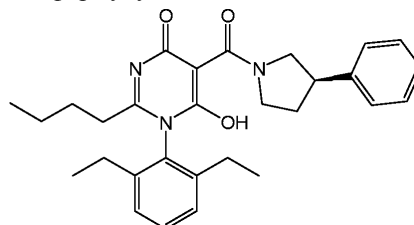
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1, имеющее формулу



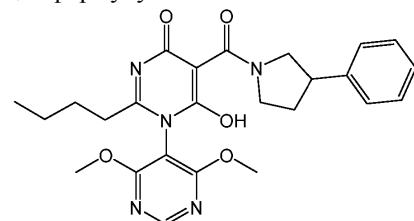
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, имеющее формулу



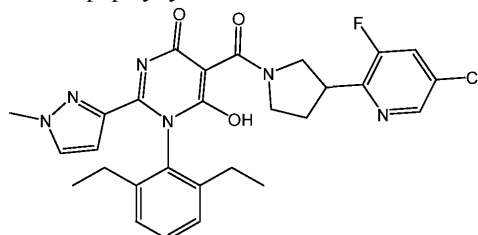
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.1, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п.1, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-22, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Применение соединения по любому из пп.1-22 для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

25. Применение композиции по п.23 для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

26. Способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний, причем способ включает в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.23.

27. Способ по п.26, при котором указанными сердечно-сосудистыми заболеваниями являются коронарное заболевание сердца, инсульт, сердечная недостаточность, систолическая сердечная недостаточность, диастолическая сердечная недостаточность, диабетическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, дисфункция левого желудочка после инфаркта миокарда, гипертрофия сердца, миокардиальное ремоделирование, миокардиальное ремоделирование после инфаркта или после операции на сердце и порок сердца.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2