



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.26

(21) Номер заявки
201891344

(22) Дата подачи заявки
2016.12.02

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 239/54 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(54) НОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА АПЕЛИНА И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/263,106

(32) 2015.12.04

(33) US

(43) 2018.12.28

(86) PCT/US2016/064562

(87) WO 2017/096130 2017.06.08

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

(72) Изобретатель:
Мэн Вей, Чао Ханьгуан Дж., Финли
Хизер, Лоуренс Р. Майкл, Майерс
Майкл С. (US)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М. (RU)

(56) EP-A2-1903052
CAO JIANGANG ET AL.: "Targeting Drugs to
APJ Receptor: The Prospect of Treatment of Hypertension
and Other Cardiovascular Diseases", CURRENT DRUG
TARGETS, BENTHAM SCIENCE PUBLISHER, US, vol.

16, no. 2, 1 February 2015 (2015-02-01), pages 148-155,
XP009191040, ISSN: 1389-4501, figures 3-5

THOMAS KAPPE ET AL.: "4-
Dipolare Cycloadditionen an mesoionische 1,3-
Thiazine", Chem. Ber., 1 January 1976
(1976-01-01), pages 3668-3674, XP55335426, Retrieved
from the Internet: URL: http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/cber.19761091121/asset/19761091121_ftp.pdf?v=1&t=ixzooe&s=a0a39747d83bl64ed9a7235511f2f0d538852812, page 3671;
compound 10

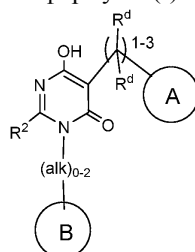
Ncbi: "SID 58283610" In: "PUBCHEM
SUBSTANCE", 27 May 2009 (2009-05-27), XP055335443,
the whole document

Ncbi: "SID 58283605" In: "PUBCHEM
SUBSTANCE", 27 May 2009 (2009-05-27), XP055335452,
the whole document

Ncbi: "SID 58283610", PUBCHEM SUBSTANCE,
27 May 2009 (2009-05-27), XP055335455,
Retrieved from the Internet: URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/58283610> [retrieved
on 2017-01-16], the whole document

Chemical Abstract Service Columbus: "4(3H)-
Pyrimidinone, 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-6-hydroxy-2-
phenyl-5-(phenylmethyl)" In: 20 July 2006 (2006-07-20),
Registry RN 896947-37-8, XP55335892, the whole
document

(57) В изобретении предлагаются соединения формулы (I)



(I),

где все переменные являются такими, как определено в описании, и композиции, содержащие любое из таких новых соединений. Эти соединения являются агонистами APJ, которые можно применять в качестве лекарственных средств.

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Заявка на данное изобретение имеет право на приоритет в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) предварительной заявки на патент США № 62/263106, поданной 4 декабря 2015 г., которая полностью включена в настоящий документ.

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении предлагаются замещенные гидроксипиримидиноны и их аналоги, которые являются агонистами APJ, композиции, их содержащие, и способы их применения, например, для лечения или профилактики сердечной недостаточности, атеросклероза, ишемической болезни сердца и связанных состояний.

Сведения о предшествующем уровне техники

Сердечная недостаточность (heart failure, HF) и связанные осложнения создают существенную нагрузку на систему здравоохранения в развитых странах, при этом, согласно оценкам, только в Соединенных Штатах данное заболевание диагностировано у 5700000 человек (Roger, V.L. et al., *Circulation*, 125(1):e2-e220 (2012)). Несмотря на значительные успехи за последние два десятилетия, прогноз остается весьма неблагоприятным, при этом выживаемость составляет лишь ~50% в течение 5 лет после постановки диагноза (Roger, V.L. et al., *JAMA*, 292(3):344-350 (2004)). Дополнительно к низкой выживаемости, нарушенное качество жизни и периодические госпитализации свидетельствуют о наличии очевидной неудовлетворенной медицинской потребности в разработке новых вариантов лечения.

Сердечная недостаточность (HF) представляет собой клинический синдром, характеризующийся неспособностью сердца обеспечивать достаточное снабжение кровью и кислородом для удовлетворения метаболических потребностей органов в организме. Основные симптомы, связанные с HF, включают одышку из-за отека легких, утомляемость, снижение физической активности и отеки нижних конечностей. Этиология HF очень сложная с многочисленными связанными факторами риска и потенциальными причинами.

К ведущим причинам сердечной недостаточности (HF) относятся заболевание коронарных артерий и сердечная ишемия, острый инфаркт миокарда, наследственные кардиомиопатии и хроническая неконтролируемая гипертензия. Сердечная недостаточность (HF) может развиваться либо остро (функциональное нарушение после инфаркта миокарда), либо как хроническое состояние, характеризующееся длительным дезадаптивным ремоделированием сердечной ткани, гипертрофией и дисфункцией сердца (например, из-за неконтролируемой длительной гипертензии). В соответствии с диагностическими критериями и типом дисфункции желудочков, сердечная недостаточность (HF) классифицируется на две основные группы: HF со "сниженной фракцией выброса" (HFrEF) или HF с "сохраненной фракцией выброса" (HFpEF). Оба типа характеризуются аналогичными признаками и симптомами, но отличаются типом функционального нарушения желудочков (Borlaug, B.A. et al., *Eur. Heart J.*, 32(6):670-679 (2011)).

APJ рецептор (APLNR) и его эндогенный пептидный лиганд апелин являются важными модуляторами сердечно-сосудистой функции и кандидатами для применения в лечении HF (для обзора см. Jarr, A.G. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 75(10):1882-1892 (2008)).

Накопленные данные, полученные в ходе доклинических исследований, проводимых на моделях заболеваний и с участием пациентов-людей с сердечной недостаточностью, свидетельствуют о том, что агонизм апелина и APJ является полезным при лечении сердечной недостаточности. У мышей, лишенных гена апелина или APJ, имелась нарушенная сократимость миоцитов (Charo, D.N. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(5):H1904-H1913 (2009)). Мыши, нокаутированные по гену апелина (knockout, KO), развивали прогрессирующую сердечную дисфункцию с возрастом и были более подверженными HF в модели трансаортального стеноза (ТАС) (Kuba, K. et al., *Circ. Res.*, 101(4):e32-42 (2007)). Функциональное нарушение при хронической HF является результатом длительной нагрузки на сердце и связано с дезадаптивным ремоделированием сердца, проявляющимся гипертрофией сердца, увеличенным воспалением и интерстициальным фиброзом, что в конечном итоге приводит к снижению деятельности сердца.

Однократный прием апелина увеличивает сердечный выброс у грызунов в нормальных условиях, а также в моделях сердечной недостаточности (Beggs, M.F., *Circulation*, 110(11 Suppl. 1):II187-II193 (2004)). Увеличенный сердечный выброс является результатом прямого увеличения сердечной сократимости и пониженного периферического сопротивления сосудов в артериальных и венозных слоях (Ashley, E.A., *Cardiovasc. Res.*, 65(1):73-82 (2005)). Снижение сосудистого сопротивления приводит к более низкой пред- и постнагрузке на сердце и, следовательно, к меньшей рабочей нагрузке (Cheng, X. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 470(3):171-175 (2003)). Аналогично исследованиям на грызунах, однократная инфузия апелина здоровым субъектам-людям и пациентам с сердечной недостаточностью вызвала сходные гемодинамические реакции с увеличенным сердечным выбросом и увеличенным вазодилатационным ответом 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 ясны, но, по всей видимости, отличаются от клинически используемых агонистов β_1 -адренорецепторов (добутамин) тем, что отсутствует увеличение частоты сердечных сокращений. Вазодилатирующее действие апелина, в первую очередь, реализуется посредством механизма, зависящего от эндотелиальной синтазы оксида азота (Та-

temoto, K., Regul. Pept., 99(2-3): 87-92 (2001)). Апельин 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, в которых оценивали однократный прием апельина, некоторые исследования ясно продемонстрировали благоприятные эффекты длительного введения апельина в ряде моделей хронической сердечной недостаточности у грызунов, включая модель ангиотензина II, модель ТАС и модель чувствительных к соли крыс линии Dahl (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 длительная инфузия апельина уменьшала сердечную гипертрофию и сердечный фиброз и была ассоциирована с улучшением сердечной деятельности.

Также появляются генетические свидетельства того, что полиморфизмы гена APJ связаны с более медленным прогрессированием HF (Sarzani, R. et al., J. Card. Fail., 13(7):521-529 (2007)). Важным является то, что, хотя экспрессия APJ и апельина может быть сниженной или значительно колебаться по мере прогрессирования HF, гемодинамические эффекты апельина на сердечно-сосудистую систему являются устойчивыми у пациентов с развившейся HF и получающих стандартную терапию (Jarr, A.G. et al., Circulation, 121(16):1818-1827 (2010)).

Таким образом, имеется значительный объем доказательств того, что агонизм APJ рецептора играет кардиопротекторную роль в HF и будет потенциально полезным для пациентов с HF. Очень короткий период полужизни апельина в системе кровообращения ограничивает его терапевтическую пользу, и, таким образом, существует потребность в агонистах APJ рецептора, обладающих улучшенным фармакокинетическим профилем и профилем сигнальной системы при сохранении или усилении положительных эффектов эндогенного агониста APJ апельина.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предлагаются замещенные гидроксипиримидиноны и их аналоги, которые являются полезными в качестве агонистов APJ, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Также в настоящем изобретении предлагаются способы и интермедиаты для получения соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Также в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединения согласно изобретению можно применять для лечения и/или профилактики множества заболеваний или нарушений, связанных с APJ, таких как сердечная недостаточность, болезнь коронарных артерий, кардиомиопатия, диабет, или сопутствующих заболеваний, включая, но без ограничения, острый коронарный синдром, ишемию миокарда, гипертензию, легочную гипертензию, коронароспазм, спазм сосудов головного мозга, ишемическое и реперфузионное повреждение, стенокардию, почечную недостаточность, метаболический синдром и резистентность к инсулину.

Соединения согласно изобретению можно применять в терапии.

Соединения согласно изобретению можно применять для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики множества заболеваний или нарушений, связанных с APJ.

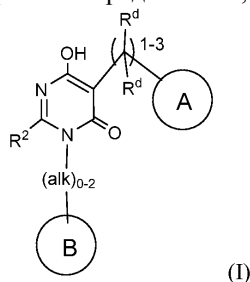
Соединения согласно изобретению можно применять отдельно или в комбинации с другими соединениями согласно настоящему изобретению или в комбинации с одним другим агентом или несколькими другими агентами.

Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидными из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

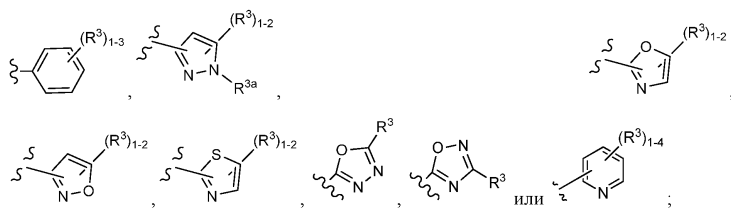
I. Соединения согласно изобретению.

В первом аспекте в настоящем изобретении предлагается, в частности, соединение формулы (I)



(I)

или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где alk представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный R⁴; кольцо A независимо выбрано из



кольцо В представляет собой , замещенный 1-4 R¹;

R¹ независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$;

R² независимо выбран из C₂₋₅алкила, замещенного 0-3 R^c; C₆₋₁₀арила, замещенного 1-3 R^c, гетероцикла, замещенного 0-3 R^c, и C₃₋₆циклоалкила при условии что, когда R² представляет собой C₁₋₅алкил, атом углерода и группы, присоединенные к нему, за исключением одной, присоединенной к пиримидиновому кольцу, могут быть заменены на O, N и S;

R³ независимо выбран из H, галогена, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, C₆₋₁₀арил замещенный 0-3 R^c, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHC(=O)R^b$, C₁₋₅алкила, замещенного 0-3 R^c, $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆карбоцикла, замещенного 0-3 R^c, и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, замещенного 0-3 R^c;

R^{3a} независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, $-(CH_2)_n$ -C₆₋₁₀арила, замещенного 0-3 R^c;

R⁴ независимо выбран из CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ и CH₂OCH₃;

R^a независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, замещенного 0-5 R^c, и $-(CH_2)_n$ -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 независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, замещенного 0-5 R^c;

R^c независимо выбран из C₁₋₆алкила, замещенного 0-5 R^c;

R^d выбран из H;

R^e независимо выбран из C₁₋₆алкила (необязательно замещенного галогеном), $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -C₁₋₆арила, $-(CH_2)_n$ -гетероарила, F, Cl, Br, =O, $-(CH_2)_nOR^f$;

R^f независимо выбран из H, C₁₋₅алкила (необязательно замещенного галогеном и OH), C₃₋₆циклоалкила и фенила;

n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

p независимо выбран из 0, 1 и 2;

причем "гетероцикл" означает устойчивое 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и причем "гетероарил" означает 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое включает один или два атома азота.

В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается соединение, выбранное из

3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{[4-(2-оксо-1,2-

дигидропиримидин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (1),

2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(4-метоксифенил)метил]-3,4-

дигидропиримидин-4-он (2),

2-бутил-6-гидрокси-3-(2-метоксифенил)-5-[(4-метоксифенил)метил]-3,4-

дигидропиримидин-4-он (3),

2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(1,2,4-оксадиазол-3-

ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (4),

2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(1H-пиразол-1-

ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (5),

- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-{[2-фтор-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (6),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{(4-метансульфонилфенил)-метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (7),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (8),
- N-(4-{[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил]метил}фенил)ацетамид (9),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (10),
- 2-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (11),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (12),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-{[3-фтор-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (13),
- 2-бутил-5-{[6-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (14),
- 4-{[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил]метил}-N-этилбензамид (15),
- N-(4-{[1-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-(3-метилбутил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил]метил}фенил)ацетамид (16),
- 3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{[4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (17),
- 5-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-3,4-дигидропиримидин-4-он (18),
- 5-бензил-2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (19),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-({3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он (20),
- 3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{[5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (21),
- 2-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-триазол-4-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (22),

- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[2-(4-метилфенил)-1,3-триазол-4-ил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (23),
- 2-бутил-5-{[1-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-3-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (24),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[1-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (25),
- 2-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-триазол-5-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (26),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(1Н-пиразол-1-илметил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (27),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (28),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[6-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (29),
- 5-{[1-бензил-1Н-пиразол-4-ил]метил}-2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (30),
- 5-{[1-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-3-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (31),
- 3-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-{[4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (32),
- 5-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (33),
- 3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (34),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (35),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(морфолин-4-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (36),
- 3-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-(5-фтор-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)бензил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-4(3Н)-он (37),
- 2-циклопентил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (38),
- 2-(циклобутоксиметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (39),

- 2-(циклопропоксиметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (40),
- 2-(2-циклопропилэтил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (41),
- 2-бутил-5-{[4-(4-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (42),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (43),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (44),
- 5-({[1,1'-бифенил]-4-ил}метил)-2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (45),
- 2-бутил-5-{[4-(5-хлорпиридин-2-ил)фенил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (46),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-{[4-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (47),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-метоксипиридин-3-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (48),
- 2-бутил-5-{[4-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (49),
- 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (50),
- 2-циклопентил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-{[4-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (51),
- 3-(2,6-диметоксифенил)-5-{[4-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-3,4-дигидропиримидин-4-он (52),
- 5-{[4-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-3,4-дигидропиримидин-4-он (53),
- 3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-2-(3-метилбутил)-3,4-дигидропиримидин-4-он (54),
- 2-(2-циклопропилэтил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он (55),
- 2-(2-циклопропилэтил)-3-(2,6-диметоксифенил)-5-{[4-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (56),

- 5-{{4-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил}метил}-2-(2-циклопропилэтил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (57),
- 3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{4-(5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил}метил}-2-[(пропан-2-илокси)метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он (58),
- 3-(2,6-диметоксифенил)-5-{{4-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил}метил}-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он (59),
- 5-{{4-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил}метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он (60),
- 2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-(3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)бензил)-6-гидрокси-пиримидин-4(1Н)-он (61),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-{{4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил}метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (62),
- 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-{{4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил}метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (63),
- 2-бутил-1-(2,6-диэтилфенил)-5-{{4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил}метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (64),
- 2-бутил-1-(2,6-диэтилфенил)-5-{{4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил}метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (65),
- 2-бутил-1-(2,6-диэтилфенил)-5-{{4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил}метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (66),
- 2-бутил-5-[(4-циклопропилфенил)метил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (67),
- 5-({[1,1'-бифенил]-4-ил}метил)-2-бутил-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (68),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{{3-фтор-4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил}метил}-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (69),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{{3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил}метил}-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (70),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{{3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил}метил}-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (71),

- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-триазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (72),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (73),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-триазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (74),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (75),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-{[3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (76),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-{[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (77),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-триазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (78),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (79),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-{[3-фтор-4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (80),
- 4'-{[1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-ил]метил}-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (81),
- 4'-{[1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-триазол-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-ил]метил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (82),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (83),
- 4'-{[1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-4-оксо-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-5-ил]метил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (84),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (85),
- 1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[2-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (86),

1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (87),

1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[2-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он (88),

4'-{[1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-ил]метил}-3',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (89),

1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-[1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (90),

1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-[1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (91),

4'-{[1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-[1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-ил]метил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (92),

2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-{[3-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (93),

4'-{[2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-ил]метил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (94),

(S)-3-(1-(2-бутил-5-(4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)бензил)-6-гидрокси-4-оксопиримидин-1(4Н)-ил)пропил)бензонитрил (95),

3-[(1S)-1-(2-бутил-6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил (96),

3-[(1S)-1-(2-бутил-5-{[4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил (97),

3-[(1S)-1-(2-бутил-6-гидрокси-5-{[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил (98),

3-[(1S)-1-(2-бутил-5-{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил (99),

3-[(1S)-1-(2-бутил-5-{[4-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил (100),

3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[(4-циклопропилфенил)метил]-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил (101),

3-[(1S)-1-{2-бутил-5-[(4-циклопропилфенил)метил]-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил}пропил]бензонитрил (102),

2-бутил-5-{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-1-[(1S)-1-(3-фторфенил)пропил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (103),

2-бутил-5-{[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-1-[(1S)-1-(3-фторфенил)пропил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (104),

2-бутил-1-[(1S)-1-(3-фторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (105),

2-бутил-1-[(1S)-1-(3-фторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (106),

2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-{[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (107),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (108),

2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (109),

2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (110),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (111),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-{[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (112),

2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (113),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (114),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропил]-6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (115),

4'-{1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропил]-6-гидрокси-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-5-ил}метил}-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (116),

4'-{2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропил]-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-yl}метил}-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (117),

5-{[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-триазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (118),

5-{[3-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-триазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-он (119),

2',4-дифтор-4'-{[6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-триазол-2-ил)-4-оксо-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-5-ил]метил}-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (120),

3-фтор-5-[(1S)-1-(6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-1-ил)-2-метилпропил]бензонитрил (121),

1-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метоксиэтил]-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-{[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (122),

1-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метоксиэтил]-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (123),

1-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метоксиэтил]-2-(этоксиметил)-5-{[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (124),

1-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метоксиэтил]-2-(этоксиметил)-5-{[4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (125),

1-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метоксиэтил]-2-(этоксиметил)-5-{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (126),

2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{[3-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (127),

2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-{[3-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (128),

2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{[3-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (129),

2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-{[3-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (130),

3'-{2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-ил}метил}-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (131),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (132),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (133),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-{[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (134),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-{[4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он (135) и

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-{[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он (136).

Изобретение может быть осуществлено в других специфических формах без отступления от его сущности или важных характеристик. Данное изобретение также охватывает все комбинации альтернативных аспектов изобретения, отмеченные в настоящем документе. Следует понимать, что любой или все варианты осуществления настоящего изобретения могут рассматриваться в сочетании с любым другим вариантом осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Кроме того, любые элементы (включая определения отдельных переменных) варианта осуществления следует понимать как комбинированные с любым или всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. В настоящем изобретении также предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению имеют значения $EC_{50} \leq 10$ мкМ с использованием анализа $hsAMP$ APJ, описанного в настоящем документе, предпочтительно значения $EC_{50} \leq 5$ мкМ, более предпочтительно значения $EC_{50} \leq 1$ мкМ, даже более предпочтительно значения $EC_{50} \leq 0,5$ мкМ, даже более предпочтительно значения $EC_{50} \leq 0,1$ мкМ, даже более предпочтительно значения $EC_{50} \leq 0,01$ мкМ.

В другом аспекте в настоящем изобретении предлагаются соединения, выбранные из любого поднабора соединений, проиллюстрированных в настоящем документе.

В другом аспекте в настоящем изобретении предлагаются соединения, выбранные из поднабора, в котором диапазон эффективных концентраций EC_{50} $hsAMP$ APJ представляет собой А.

В другом аспекте в настоящем изобретении предлагаются соединения, выбранные из поднабора, в котором диапазон эффективных концентраций EC_{50} $hsAMP$ APJ представляет собой В.

В другом аспекте в настоящем изобретении предлагаются соединения, выбранные из поднабора, в котором диапазон эффективных концентраций EC_{50} $hsAMP$ APJ представляет собой С.

II. Другие варианты осуществления изобретения.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается применение по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, где указанные сердечно-сосудистые заболевания представляют собой коронарную болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность при сахарном диабете, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, дисфункцию левого желудочка, дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда, гипертрофию сердца, ремоделирование миокарда, ремоделирование миокарда после инфаркта или после операции на сердце, и заболевания клапанов сердца.

Примеры заболеваний или нарушений, связанных с активностью APJ и апелина, которые можно предупредить, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, но без ограничения, сердечную недостаточность, такую как острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ADHF), фибрилляцию предсердий, заболевание коронарных артерий, заболевание периферических сосудов, атеросклероз, диабет, метаболический синдром, гипертензию, легочную гипертензию, нарушение мозгового кровообращения и его последствия, сердечно-сосудистые заболевания, стенокардию, ишемию, инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реперфузионное повреждение, рестеноз после ангиопластики, сосудистые осложнения диабета и ожирение.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается применение фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, где указанные сердечно-сосудистые заболевания представляют собой коронарную болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность при сахарном диабете, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, дисфункцию левого желудочка, дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда, гипертрофию сердца, ремоделирование миокарда, ремоделирование миокарда после инфаркта или после операции на сердце и заболевания клапанов сердца.

По желанию, соединение согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или несколькими агентами другого типа для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и/или одним или несколькими терапевтическими агентами другого типа, которые можно вводить перорально в той же

самой лекарственной форме, в виде отдельной пероральной лекарственной формы или путем инъекции. Агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний другого типа, которые можно необязательно применять в комбинации с агонистом APJ согласно настоящему изобретению, могут представлять собой один, два, три или более агентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, вводимых перорально в той же самой лекарственной форме, в виде отдельной пероральной лекарственной формы или путем инъекции для получения дополнительного фармакологического благоприятного эффекта.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом(ами), выбранным из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех, следующих терапевтических агентов: антигипертензивные агенты, ингибиторы АСЕ, антагонисты минералокортикоидного рецептора, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы β -адренергических рецепторов, диуретики, агенты для расширения сосудов, такие как нитраты, антиатеросклеротические агенты, антидислипидемические агенты, антидиабетические агенты, антигипергликемические агенты, антигиперинсулинемические агенты, антитромботические агенты, антиретинопатические агенты, антинейропатические агенты, антинефропатические агенты, антиишемические агенты, блокаторы кальциевых каналов, агенты против ожирения, антигиперлипидемические агенты, антигипертриглицеридемические агенты, антигиперхолестеринемические агенты, агенты против рестеноза, агенты против панкреатита, снижающие содержание липидов агенты, аноректические вещества, улучшающие память агенты, агенты против деменции, улучшающие когнитивную функцию агенты, подавляющие аппетит агенты, агенты для лечения сердечной недостаточности, агенты для лечения заболевания периферических артерий, агенты для лечения злокачественных опухолей и противовоспалительные агенты.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других специфических формах без отступления от его сущности или основных характеристик. Данное изобретение охватывает все комбинации отмеченных в нем предпочтительных аспектов изобретения. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также должно быть понятно, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления сам по себе является независимым вариантом осуществления. Кроме того, подразумевается, что любой элемент варианта осуществления объединен с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

III. Химия.

По всему тексту описания и прилагаемой формулы изобретения указанные химическая формула или название охватывают все стереоизомеры и оптические изомеры и их рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры в случае наличия двойных связей $C=C$, двойных связей $C=N$, кольцевых систем и т.п. также могут быть представлены, и все такие стабильные изомеры заявлены в данном изобретении; цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений согласно настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть выделены в виде оптически активных или рацемических форм. Оптически активные формы могут быть получены путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных веществ. Все способы, используемые для получения соединений согласно настоящему изобретению и интермедиатов для них, рассматриваются как часть данного изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть выделены обычными способами, например при помощи хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий процесса конечные продукты согласно данному изобретению получают или в свободной (нейтральной) форме, или в виде соли. И свободная форма, и соли этих конечных продуктов входят в объем изобретения. Если это желательно, одна форма соединения может быть превращена в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободную форму соединения или в другую соль; смесь изомерных соединений согласно изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения согласно настоящему изобретению, их свободные формы и соли могут существовать в виде многочисленных таутомерных форм, в которых атомы водорода перенесены в другие фрагменты молекул и химические связи между атомами в молекуле соответственно перегруппированы. Следует иметь в виду, что все таутомерные формы, если они существуют, включены в объем настоящего изобретения.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" или "алкилен" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп с разветвленной и прямой цепью, содержащих определенное число атомов углерода. Например, "от C_1 до C_{12} алкил" или " C_{1-12} алкил" (или алкилен) предназначен для включения C_1 -, C_2 -, C_3 -, C_4 -, C_5 -, C_6 -, C_7 -, C_8 -, C_9 -, C_{10} -, C_{11} - и C_{12} -алкильных групп; "от C_4 до C_{18} алкил" или " C_{4-18} алкил" (или алкилен) предназначен для включения C_4 -, C_5 -, C_6 -, C_7 -, C_8 -, C_9 -, C_{10} -, C_{11} -, C_{12} -, C_{13} -, C_{14} -, C_{15} -, C_{16} -, C_{17} - и C_{18} -алкильных групп. Кроме того, например, "от C_1 до C_6 алкил" или " C_{1-6} алкил" обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть не-

замещенной или замещенной, по меньшей мере, так, что один атом водорода является замещенным другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). При использовании термина "C₀-алкил" или "C₀-алкилен", он предназначен для обозначения простой связи.

Термин "алкенил" или "алкенилен" предназначен для включения углеводородных цепей прямой или разветвленной конфигурации, имеющих определенное число атомов углерода и одну или более, предпочтительно от одной до двух углерод-углеродных двойных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке цепи. Например, "от C₂ до C₆ алкенил" или "C₂₋₆алкенил" (или алкенилен) включает C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆-алкенильные группы. Примеры алкенила включают, но без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2 пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Термин "алкинил" или "алкинилен" предназначен для включения углеводородных цепей прямой или разветвленной конфигурации, имеющих одну или более, предпочтительно от одной до трех углерод-углеродных тройных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке цепи. Например, "от C₂ до C₆ алкинил" или "C₂₋₆алкинил" (или алкинилен) предназначен для включения C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆-алкинильных групп, таких как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

При использовании термина "углеводородная цепь" он предназначен для включения "алкил", "алкенил" и "алкинил", если не указано иное.

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -О-алкильной группе. Например, термин "от C₁ до C₆ алкокси" или "C₁₋₆алкокси" (или алкилокси) предназначен для включения C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆-алкоксигрупп. Примеры алкоксигрупп включают, но без ограничения, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Аналогично, термин "алкилтио" или "тиоалкокси" относится к алкильной группе, определение которой дано выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например метил-S- и этил-S-.

"Галогено" или "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод. "Галогеналкил" включает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное число атомов углерода, замещенные одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкила включают, но без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтилен, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила включают также "фторалкил", который охватывает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное число атомов углерода, замещенные одним или более атомами фтора.

"Галогеналкокси" или "галогеналкилокси" обозначает галогеналкильную группу, определение которой дано выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик. Например, "C₁₋₆галогеналкокси" включает C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆-галогеналкоксигруппы. Примеры галогеналкокси включают, но без ограничения, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафтортокси. Подобным образом, "галогеналкилтио" или "тиогалогеналкокси" относится к галогеналкильной группе, определение которой дано выше, с указанным 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, термин "от C₃ до C₆ циклоалкил" или "C₃₋₆циклоалкил" предназначен для включения C₃-, C₄-, C₅-и C₆-циклоалкильных групп. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение "циклоалкил". Термин "циклоалкенил" относится к циклизированным алкенильным группам. C₄₋₆Циклоалкенил предназначен для включения C₄-, C₅- и C₆-циклоалкенильных групп. Примеры циклоалкенильных групп включают, но без ограничения, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил.

Используемый в настоящем документе "карбоцикл", "карбоциклил" 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, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, 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, связанные мостиком кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительные карбоциклы, если не указано иное, представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, инданил и тетрагидронафтил. Когда используется термин "карбоцикл", имеется в виду, что он включает "арил". Кольцо с внутренним мостиком образуется, когда один или более, предпочтительно от одного до трех атомов углерода соединяют два атома углерода, которые не являются соседними. Предпочтительными мостиками

являются один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо содержит мостик, в этом мостике могут содержаться заместители, указанные для кольца.

Используемый в настоящем документе термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной карбоциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из этих двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к боковой группе при любом атоме углерода, что приводит в результате к стабильной структуре. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная здесь, может быть замещена по любому атому углерода, если полученное соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются, но без ограничения, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

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

Используемый в настоящем документе термин "бензил" относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен на фенильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" означает устойчивое 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 выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любое из вышеопределенных гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными (т.е. N→O и S(O)_p, где p равен 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 он есть). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию устойчивой структуры. Описанные в настоящем документе гетероциклические кольца могут быть замещены на атоме углерода или азота, если полученное соединение является устойчивым. Азот в гетероцикле может быть необязательно кватернизированным. Предпочтительно, если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются соседними. Предпочтительно общее число атомов S и O в гетероцикле не превышает 1. Когда используется термин "гетероцикл", предполагается, что он включает гетероарил.

Примеры гетероциклов включают, но без ограничения, акридинил, азетидинил, азоцинил, 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, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолпиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолпиридинил, изоксазолил, изоксазолпиридинил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолпиридинил, оксазолидинилпиримидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридоиазолил, пиридинил, пириминил, 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, тиазолпиридинил, 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 соединения, имеющие конденсированные кольца, и спиросоединения, содержащие, например, приведенные выше гетероциклы.

Примеры от 5- до 10-членных гетероциклов включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1H-индазолил, бензо-

фуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолили, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолопиридинил, имидазолопиридинил и пиразолопиридинил.

Примеры от 5- до 6-членных гетероциклов включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиadiaзинил, тиadiaзолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также, включены соединения, имеющие конденсированные кольца, и спиросоединения, содержащие, например, приведенные выше гетероциклы.

Используемый в настоящем документе 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-членный гетероарил, 6-членный гетероарил или бензольное кольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена через боковую группу у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная в настоящем документе, может быть замещенной у атома углерода или атома азота, если полученное соединение будет стабильным. Предпочтительно, если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются соседними. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1.

Примерами бициклической гетероциклической группы являются, но 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-дигидро-бензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Используемый в настоящем документе термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводороды, которые включают по меньшей мере один гетероатом в кольце, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, но без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, 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 могут быть замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он есть). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными (т.е. N→O и S(O)_p, где p равен 0, 1 или 2).

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

Кольца с внутренним мостиком также охвачены определением гетероцикла. Кольцо с внутренним мостиком образуется, когда один или более, предпочтительно от одного до трех атомов (т.е. C, O, N или S) соединяют два атома углерода или азота, которые не являются соседними. Примеры колец с внутренними мостиками включают, но без ограничения, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо содержит мостик, в этом мостике могут содержаться заместители, указанные для кольца.

Термин "противоион" используется для обозначения отрицательно заряженных фрагментов, таких как ионы хлорида, бромида, гидроксида, ацетата и сульфата, или положительно заряженных ионов, таких как натрий (Na⁺), калий (K⁺), аммоний (R_nNH_m⁺, где n=0-4 и m=0-4) и т.п.

Когда пунктирное кольцо используется в кольцевой структуре, это означает, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

Используемый в настоящем документе термин "группа, защищающая аминогруппу" означает любую известную из области органического синтеза группу, применяемую для защиты аминогрупп, которая является стабильной по отношению к агенту, восстанавливающему сложноэфирную группу, дизамещенному гидразину, R⁴-M и R⁷-M, нуклеофилу, гидразину, активатору, сильному основанию, затруд-

ненному амину и циклизирующему агенту. Такие группы для защиты аминогрупп, отвечающие этим критериям, включают группы, перечисленные в публикациях Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) и *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Примеры таких групп, которые защищают аминогруппы, включают, но без ограничения, следующие группы: (1) ацильные типы, такие как формил, трифторацетил, фтатил и п-толуолсульфонил; (2) ароматические карбаматные типы, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и замещенные бензилоксикарбонилы, 1-(п-бифенил)-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 документе термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода замещен группой, не являющейся водородом, при условии, что сохраняется валентность в нормальном состоянии и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Двойные связи в кольце, используемые в настоящем документе, представляют собой двойные связи, которые образованы между двумя соседними атомами в кольце (например, C=C, C=N или N=N).

В случаях, когда в соединениях согласно настоящему изобретению имеются атомы азота (например, амины), эти атомы могут быть превращены в N-оксиды путем обработки окисляющим агентом (например, mCPBA и/или перекисями водорода) для получения других соединений согласно данному изобретению. Таким образом, считается, что показанные и заявленные атомы азота охватывают как показанный азот, так и его производное N-оксид (N→O).

Когда любая переменная встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение при каждом появлении не зависит от определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что какая-либо группа замещена 0-3 R, тогда указанная группа может быть необязательно замещена заместителями в количестве до трех групп R, и в каждом случае R выбирается независимо от определения R.

Когда показано, что связь заместителя пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть присоединен к любому атому в кольце. Когда приведен заместитель без указания атома, через который такой заместитель присоединен к остальной части соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть присоединен через любой атом в таком заместителе.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Выражение "фармацевтически приемлемые" применяется в настоящем документе для указания таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с точки зрения здравого медицинского суждения пригодны для контактирования с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или другой проблемы или осложнения с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, когда исходное соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли, образованные неорганическими или органическими кислотами и основными группами, такими как аминогруппы; и щелочные соли или органические соли кислых групп, таких как карбоксильные. Фармацевтически приемлемые соли включают общепринятые нетоксичные соли или соли четвертичного аммония и исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие общепринятые нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетиновая и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислую группу, традиционными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислых или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в их смеси; обычно используют неводные среды, такие как диэтиловый эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей содержится в Allen, Jr., L.V., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), раскрытие которого включено в настоящее описание посредст-

вом ссылки.

Кроме того, соединения формулы (I) могут быть представлены в форме пролекарств. Любое соединение, которое может превращаться *in vivo* в биоактивный агент (т.е. соединение формулы I), является пролекарством в пределах объема и сущности изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. Примеры таких пролекарственных производных можно найти в следующих публикациях:

- 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); and
- f) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Соединения, содержащие карбоксильную группу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств ввиду того, что они гидролизуются в организме с образованием собственно соединений формулы I. Такие пролекарства предпочтительно вводят перорально, так как гидролиз во многих случаях происходит преимущественно под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение можно использовать, когда эфир является активным сам по себе, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в кровотоке. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы (I) включают C_{1-6} алкильные, C_{1-6} алкилбензильные, 4-метоксибензильные, инданильные, фталильные, метоксиметильные, C_{1-6} алканоилокси- C_{1-6} алкильные (например, ацетоксиметильные, пивалоилоксиметильные или пропионилоксиметильные), C_{1-6} алкоксикарбонилокси- C_{1-6} алкильные (например, метоксикарбонилоксиметильные или этоксикарбонилоксиметильные, глицилоксиметильные, фенилглицилоксиметильные, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильные) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области применения пенициллина и цефалоспорины. Такие сложные эфиры могут быть получены по стандартным методикам, известным в данной области.

Получение пролекарств хорошо известно в данной области и описано, например, в публикациях 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 и Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Настоящее изобретение предполагает включение всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одно и то же атомное число, но различные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Меченные изотопами соединения согласно изобретению могут быть получены, как правило, стандартными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способом, описанным здесь, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо реагента, не меченого изотопами, который обычно применяется.

Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения согласно настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация содержит водородную связь. В некоторых случаях сольват можно выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включена в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в упорядоченном положении и/или в неупорядоченном положении. Сольват может содержать стехиометрическое или нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает как фазу раствора, так и поддающиеся выделению растворенные вещества. Примеры сольватов включают, но без ограничения, гидраты, этаноляты, метаноляты и изопропаноляты. Способы сольватации известны из предыдущего уровня техники.

Используемые в настоящем документе сокращения определены следующим образом: "1×" - однократный, "2×" - двукратный, "3×" - трехкратный, "°C" - градусы по Цельсию, "экв." - эквивалент или эквиваленты, "г" - грамм или граммы, "мг" - миллиграмм или миллиграммы, "л" - литр или литры, "мл" - миллилитр или миллилитры, "мкл" - микролитр или микролитры, "N" - нормальный, "M" - молярный, "ммоль" - миллимоль или миллимоли, "мин" - минута или минуты, "ч" - час или часы, "rt" - комнатная температура, "RT" - время удерживания, "атм" - атмосферы, "psi" - фунты/кв. дюйм, "конц." - концентра-

ция, "водн." - "водный", "нас." или "насыщ." - насыщенный, "MW" - молекулярная масса, "mp" - температура плавления, "MS" или "Mass Spec" - масс-спектрометрия, "ESI" - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, "HR" - высокое разрешение, "HRMS" - масс-спектрометрия с высоким разрешением, "LCMS" - жидкостная хроматография с масс-спектрометрией, "HPLC" - жидкостная хроматография высокого давления, "RP HPLC" - HPLC с обращенной фазой, "TLC" или "tlc" - тонкослойная хроматография, "ЯМР" - спектроскопия ядерного магнитного резонанса, "nOe" - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, "¹H" - протон, "δ" - дельта, "s" - синглет, "d" - дублет, "t" - триплет, "q" - квартет, "т" - мультиплет, "br" - широкий, "Гц" - герц, "α", "β", "R", "S", "E", "Z" и "ее" представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту в данной области.

AcOH или HOAc - уксусная кислота,
 ACN - ацетонитрил,
 Alk - алкил,
 BBr₃ - трибромид бора,
 Bn бензил,
 Boc - трет-бутилоксикарбонил,
 BOP - реагент бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат,
 Bu - бутил,
 i-Bu - изобутил,
 t-Bu - трет-бутил,
 BuOH - н-бутанол,
 t-BuOH - трет-бутанол,
 Cbz - карбобензилокси,
 CDCl₃ - дейтерохлороформ,
 CD₃OD - дейтерометанол,
 CH₂Cl₂ - дихлоаметан,
 CH₃CN - ацетонитрил,
 CHCl₃ - хлороформ,
 DCM - дихлорметан,
 DIEA, DIPEA - диизопропилэтиламин или основание Хунига,
 DMF - диметилформамид,
 DMSO - диметилсульфоксид,
 Et - этил,
 Et₃N или TEA - триэтиламин,
 Et₂O - диэтиловый эфир,
 EtOAc - этилацетат,
 EtOH - этанол,
 HCl - соляная кислота,
 HOAt - 1-гидрокси-7-азабензотриазол,
 HOBt - 1-гидроксибензотриазол,
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 K₂CO₃ - карбонат калия,
 K₂HPO₄ - дикалия гидрофосфат,
 LCMS - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия,
 LiHMDS - лития бис-(триметилсилил)амид,
 LG - уходящая группа,
 Me - метил,
 MeOH - метанол,
 MgSO₄ - сульфат магния,
 MsOH или MSA - метилсульфоная 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 - палладия(II) ацетат,
 Pd(PPh₃)₄ - тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0),
 PG - защитная группа,
 Ph - фенил,

Pr - пропил,
 i-Pr - изопропил,
 i-PrOH или IPA - изопропанол,
 PyBOP - бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат,
 Rt - время удерживания,
 SiO₂ - диоксид кремния,
 SFC - сверхкритическая жидкостная хроматография,
 TBAI - тетрабутиламмония йодид,
 TEA - триэтиламин,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 TFAA - трифторуксусный ангидрид,
 THF - тетрагидрофуран,
 TiCl₄ - тетрахлорид титана,
 T3P - циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты.

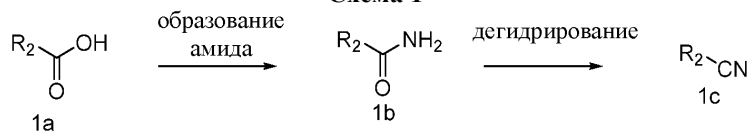
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием множества способов, известных специалисту в области органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием описанных ниже способов в сочетании со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии или их вариантов, которые очевидны специалисту в данной области. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, описанные ниже способы. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, соответствующих используемым реагентам и материалам, и подходящих для осуществляемых превращений. Специалист в области органического синтеза поймет, что функциональная группа, присутствующая в молекуле, должна быть совместима с предлагаемыми химическими превращениями. Это иногда потребует решения об изменении порядка следования стадий синтеза или выбора одной, а не другой конкретной схемы процесса, чтобы получить требуемое соединение согласно изобретению.

Новые соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с применением реакций и методик, описанных в этом разделе. Кроме того, в описанных ниже способах синтеза понятно, что все предложенные условия реакций, включая выбор растворителя, реакцию среду, температуру реакции, продолжительность эксперимента и обработки, выбраны так, чтобы быть стандартными для данной реакции, что легко распознается специалистом в данной области. Такие ограничения в отношении заместителей, которые совместимы с условиями реакции, вполне очевидны для специалистов в данной области, так что могут использоваться дополнительные способы.

Синтез.

Соединения формулы (I) могут быть получены с помощью иллюстративных процессов, описанных на следующих схемах и в рабочих примерах, а также соответствующих опубликованных в литературе процедур, используемых специалистом в данной области. Иллюстративные реагенты и процедуры для этих реакций описаны далее в настоящем документе и в рабочих примерах. Защиту и снятие защиты в способах, описанных ниже, можно осуществить с помощью процедур, общеизвестных в данной области (см., например, Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007)). Общие способы органического синтеза и превращения функциональных групп приведены 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 указанных в них ссылках.

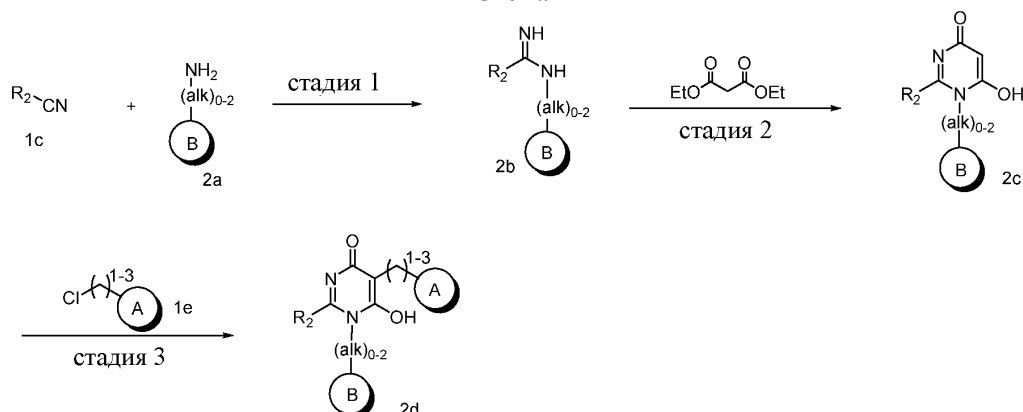
Схема 1



Содержащее циано промежуточное соединение 1c является коммерчески доступным или легко может быть синтезировано специалистами в данной области. Одно из таких получений из соответствующей коммерчески доступной карбоновой кислоты 1a проиллюстрировано на схеме 1. Специалисты в данной области легко получают амиды общей формулы 1b из кислоты 1a. Одним таким примером является взаимодействие кислоты 1a и хлорида аммония с основанием и связывающим агентом в инертной среде. Предпочтительные связывающие агенты включают HOAt, HOBt, BOP, PyBOP, и предпочтительные основания включают TEA, основание Хунига и пиридин. Предпочтительными растворителями являются DCM, THF, диоксан, эфир, DMF и N-метил-2-пирролидон. Альтернативно, карбоновая кислота 1a может вступать в реакцию с оксалилхлоридом или тионилхлоридом с образованием промежуточного соединения хлорангидрида кислоты, который затем взаимодействует с аммиаком с получением амидов формулы

1b. Для превращения амида 1b в циано 1c можно использовать различные дегидратирующие агенты, такие как TFAA, POCl₃. Предпочтительными растворителями являются эфиры и хлорированные растворители.

Схема 2



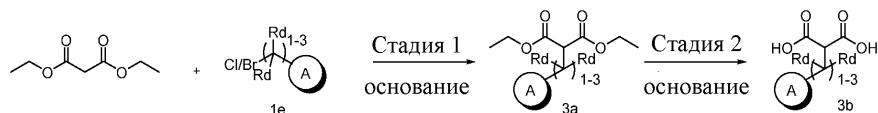
Получение целевых соединений формулы 2d в целом описано на схеме 2. Содержащие амин соединения формулы 2a доступны из коммерческих источников. На стадии 1 происходит образование промежуточного амидина формулы 2b путем взаимодействия циано формулы 1c (схема 1) и аминов формулы 2a, обычно опосредованного кислотой Льюиса в инертной среде при температуре в диапазоне от температуры окружающей среды до повышенной температуры. Предпочтительные кислоты Льюиса включают триметилсилилтрифлат, реагенты на основе алюминия и титана, и предпочтительными растворителями являются эфиры, хлорированные и углеводородные растворители, такие как диоксан, THF, дихлорэтан и толуол. Температура может изменяться от температуры окружающей среды до 120°C в зависимости от R₂/кольца B.

На стадии 2 происходит образование гидроксипиридинона формулы 2c в результате реакции амидина формулы 2b с производным малоната, таким как диэтилмалонат. Обычно для этого превращения требуется основание, и предпочтительными основаниями являются NaNH, основания на основе гексаметилдисилазида, трет-бутоксид, этоксида и метоксида. Предпочтительными растворителями являются эфиры, хлорированные или спиртовые растворители, и температура может варьироваться от температуры окружающей среды до 200°C в зависимости от R₂/кольца B.

На стадии 3 происходит образование целевого замещенного гидроксипиридинона формулы 2d путем взаимодействия 2c с алкилгалогенидом общей формулы 1e. Алкилгалогениды являются доступными от коммерческих источников и могут быть легко получены специалистами в данной области. Образование гидроксипиридинона 2d обычно требует щелочных условий, и предпочтительными основаниями являются аминовые основания, карбонатные основания, NaNH, основания на основе гексаметилдисилазида и основания семейства фосфазенов. О-Алкилированные продукты также могут быть образованы в этих реакционных условиях. Предпочтительными растворителями, используемыми для этого превращения, являются DMF, ацетон, эфир, хлорированные, спиртовые или водные растворители, и температура может варьироваться от температуры окружающей среды до 160°C в зависимости от R₂/кольца B.

Альтернативный способ конструирования представляющего интерес дигидроксипиридинового ядра 2d показан на схемах 3 и 4. На схеме 3 описано образование алкилированной малоновой кислоты формулы 3b

Схема 3

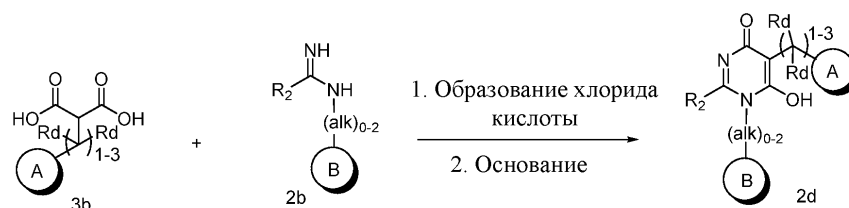


Алкилгалогениды формулы 1e являются доступными от коммерческих источников и могут быть легко получены специалистами в данной области. Алкилирование диэтилмалоната с использованием 1e в щелочных условиях приводит к получению промежуточных соединений формулы 3a. Это может быть выполнено сначала депротонированием диэтилмалоната под действием соответствующего основания, такого как NaNH, гексаметилдисилазид, литийалкилы, карбонатные основания, фосфазеновые основания, в инертном растворителе, таком как THF, DMF, хлорированные и эфирные растворители, при температуре в интервале от -78 до 100°C в зависимости от растворителей, оснований и кольца A.

На стадии 2 происходит гидролиз сложного эфира 3a в соответствующую дикислоту формулы 3b. Это превращение обычно проводится в щелочных или кислых условиях и подробно описано в литературе. Предпочтительные реагенты включают гидроксид, карбонат, гидридные основания и кислоты, такие как HCl, H₂SO₄. Предпочтительными растворителями являются водные и спиртовые растворители, наиболее общие органические растворители, и температура может варьироваться в пределах от 0 до 100°C в зави-

симости от растворителей, кислот/оснований и кольца А.

Схема 4



На схеме 4 описан альтернативный способ образования дигидроксипиримидинов формулы 2d. Дикислоты формулы 3b сначала превращают в соответствующий хлорид дикислоты. Предпочтительные реагенты для этого превращения включают оксалилхлорид, реагент Говса (Org. Synth. 1979, 59, 26), и предпочтительные растворители представляют собой хлорированные, эфирные и углеводородные растворители, такие как эфир, дихлорметан и гексан. Температура может варьироваться в пределах от 0 до 60°C в зависимости от кольца А. После завершения образования хлорангидрида в тот же самый реакционный сосуд можно добавить основание и амидины формулы 2b для обеспечения образования дигидроксипиримидинов 2d. Предпочтительными основаниями являются протонные основания, такие как основание Хунига, фосфазены, и температура для этой стадии может варьироваться в пределах от 0 до 60°C.

IV. Биология.

APJ рецептор был открыт в 1993 году как орфановый рецептор, сопряженный с G-белком (GPCR), и, как было обнаружено впоследствии, распознающий пептид апелин в качестве его эндогенного лиганда. Он принадлежит классу A GPCR и имеет классическую структуру семидоменного трансмембранного рецептора, проявляющую самую высокую гомологию последовательности с рецептором ангиотензина AT₁ (обзор см. в публикации Pitkin, S.L. et al., Pharmacol. Rev., 62(3):331-342 (2010)). APJ экспрессируется практически во всех периферических тканях и ЦНС, и имеет относительно высокую экспрессию в плаценте, миокарде, сосудистых эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках, а также кардиомиоцитах (Kleinz, J.M. et al., Pharmacol. Ther., 107(2): 198-211(2005)). Пептид апелин был первоначально идентифицирован в экстракте желудка быка и остается до сих пор единственным известным эндогенным лигандом и агонистом APJ рецептора (Tatemoto, K. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 255:471-476 (1998)). Экспрессия гена апелина в тканях неотрывно связана с паттерном экспрессии APJ и, как предполагается, оказывает свое влияние аутокринным или паракринным путем, что часто иллюстрируется ссылкой на "систему апелин-APJ". Ген апелина кодирует 77-аминокислотный пропептид, который расщепляется с образованием зрелого секретируемого пептида, подвергающегося дальнейшему протеолитическому расщеплению с образованием более коротких С-концевых фрагментов. Апелин-36, -17 и -13 представляют собой основные активные формы, при этом пироглутамирированная 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 имеет очень короткий период полужизни в крови, который согласно оценкам составляет менее 5 мин (Jarrp, A.G. et al., Circulation, 121(16): 1818-1827 (2010)).

Известно, что активация APJ рецептора ингибирует форсколин-стимулированные уровни циклического аденозинмонофосфата (сAMP) чувствительным к коклюшному токсину образом, указывая на связывание с Gi-белками. Значения аффинности связывания апелина и EC₅₀ в анализе сAMP согласно сообщениям находятся в субнанолярном диапазоне (обзор см. в публикации Pitkin, S.L. et al., Pharmacol. Rev., 62(3):331-342(2010)). В дополнение к ингибированию сAMP, активация рецептора APJ также приводит к рекрутингу β-аррестина, интернализации рецептора и активации киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK) (для обзора см. Kleinz, J.M. et al., Pharmacol. Ther., 107(2): 198-211 (2005)). В настоящее время неясно, какие из этих механизмов сигнализации способствуют модулированию последующих физиологических эффектов апелина. Было показано, что рецептор APJ взаимодействует с рецептором AT₁. Несмотря на то, что апелин не связывается с AT₁, и ангиотензин II не связывается с APJ, было постулировано, что определенные физиологические эффекты апелина опосредованы, по меньшей мере отчасти, через функциональный антагонизм ангиотензина II и пути рецептора AT₁ (Chun, A.J. et al., J. Clin. Invest., 118(10):3343-3354 (2008)).

Также желательно и предпочтительно найти соединения, обладающие предпочтительными и улучшенными характеристиками по сравнению с известными агентами для лечения сердечной недостаточности (HF), в одной или нескольких из следующих категорий, приведенных в качестве примеров и не являющихся ограничивающими (а) фармакокинетические свойства, включая пероральную биодоступность, период полувыведения и клиренс; (б) фармацевтические свойства; (с) требования к дозировке; (д) факторы, которые уменьшают характеристики максимальной и минимальной концентрации лекарственного средства в крови; (е) факторы, которые увеличивают концентрацию активного лекарственного средства у рецептора; (ф) факторы, которые уменьшают подверженность клиническим межлекарственным взаимодействиям; (г) факторы, которые уменьшают вероятность возникновения неблагоприятных побочных эффектов, включая селективность, по сравнению с другими биологическими мишенями; и

(h) улучшенный терапевтический индекс.

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

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к любому человеческому или нечеловеческому организму, который может потенциально получать благоприятный эффект от лечения агонистом APJ. Примеры субъектов включают людей любого возраста, имеющих факторы риска развития сердечной недостаточности и ее последствий, стенокардии, ишемии, сердечной ишемии, инфаркта миокарда, реперфузионного повреждения, рестеноза после ангиопластики, гипертензии, сосудистых осложнений диабета, ожирения или эндотоксемии, инсульта, а также атеросклероза, болезни коронарных артерий, острого коронарного синдрома и/или дислипидемии.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" или "терапия" охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, прежде всего у человека, и включает (a) ингибирование болезненного состояния, т.е. остановку его развития; и/или (b) облегчение болезненного состояния, т.е. регрессию болезненного состояния.

Используемый в настоящем документе термин "профилактика" или "предупреждение" охватывает профилактическое лечение субклинического болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, направленное на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния. Пациентов отбирают для превентивной терапии на основании факторов, которые, как известно, увеличивают риск возникновения клинического болезненного состояния по сравнению с населением в целом. "Профилактические" терапии можно разделить на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение пациента, у которого еще не обнаруживается клиническое болезненное состояние, тогда как вторичная профилактика определяется как предотвращение повторного возникновения такого же или подобного клинического болезненного состояния.

Используемый в настоящем документе термин "снижение риска" охватывает терапии, которые снижают частоту развития клинического болезненного состояния. Таким образом, первичная и вторичная профилактические терапии являются примерами снижения риска.

"Терапевтически эффективное количество" предназначено для включения количества соединения согласно настоящему изобретению, которое является эффективным при введении в отдельности или в комбинации для модулирования APJ и/или для предупреждения или лечения нарушений, перечисленных в настоящем документе. При применении к комбинации термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые вызывают профилактический или терапевтический эффект, независимо от того, вводились ли они в комбинации, последовательно или одновременно. Способы анализа

Анализ внутриклеточного накопления cAMP.

Клетки HEK293, стабильно экспрессирующие человеческий APJ рецептор, использовали для оценки активности соединений. Культивированные клетки открепляли и ресуспендировали в буфере для анализа cAMP методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTR^f) (Cisbio, номер по каталогу 62AM4PEJ). Анализ проводили в 384-луночных планшетах (Perkin-Elmer, номер по каталогу 6008289) в соответствии с протоколом анализа, предоставленным производителем. Серийные разведения соединения вместе с аналитическим буфером, 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 в буфер для лизиса добавляли реагент cAMP D2 с последующим антителом EuK (Cisbio, номер по каталогу 62AM4PEJ) и инкубировали в течение 60 мин. Интенсивность флуоресценции измеряли на флуорометре. Внутриклеточные концентрации cAMP (стимулированное соединение ингибирование форсколин-опосредованной выработки cAMP) рассчитывали путем экстраполяции из стандартной кривой с использованием известных концентраций cAMP. Значения EC₅₀ получали путем подгонки данных к сигмоидальной кривой концентрация-ответ с переменным наклоном. Максимальное достижимое ингибирование форсколин-индуцированных уровней cAMP (Y_{max}) для каждого соединения выражали в виде относительного процента ингибирования, достигнутого с использованием пироглутамированного пептида апелина-13 ((Pyl1)апелин-13), который был принят за 100%.

Соединения в примерах, раскрытых ниже, тестировали в анализах APJ *in vitro*, описанных выше, и было обнаружено, что они обладают активностью циклического AMP (hcAMP) APJ человека. Значение EC₅₀ каждого соединения представлено в конце описания примеров.

Соединения согласно настоящему изобретению обладают активностью в качестве агонистов рецептора APJ и, следовательно, могут быть использованы в лечении заболеваний, связанных с активностью APJ. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно человеку, для лечения различных состояний и нарушений, в том числе, но без ограничения, лечения, предупреждения или замедления прогрессирования сердечной недостаточности, заболевания коронарной артерии, болезни периферических сосудов, атеросклероза, диабета, метаболического синдрома и его последствий, гипертензии, легочной гипертензии, нарушений мозгового кровообращения, фибрилляции предсердий, стенокардии, ишемии, инсульта, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, реперфузионного повреждения, рестеноза после ангиопластики, сосудистых осложнений диабета и ожирения.

Биологическая активность приведенных в качестве примера соединений согласно данному изобре-

тению, определенная с помощью описанного выше анализа, показана в конце каждого примера. Диапазоны активности EC_{50} cAMP APJ представляют собой следующие: A=0,01-10 нМ; B=10,01-100 нМ; C=100,01-300 нМ.

V. Фармацевтические композиции, составы и комбинации.

Соединения согласно настоящему изобретению в случае любого применения, описанного в настоящем документе, можно вводить любым подходящим способом, например перорально, в том числе в виде таблеток, капсул (каждая из которых включает состав с замедленным высвобождением или состав с регулируемым по времени высвобождением), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий (включая наносуспензии, микросуспензии, высушенные распылением дисперсии), сиропов и эмульсий; подязычно; буккально; парентерально, например путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутривенной инъекции или инфузии (например, в виде стерильных водных или неводных растворов или суспензий для инъекций); введение в нос, включая введение через носовые мембраны, например, путем ингаляции с помощью спрея; местно, например, в виде крема или мази или ректально, например, в виде суппозитория. Они могут быть введены сами по себе, но обычно введение осуществляют с фармацевтическим носителем, выбранным на основании выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей соединение согласно изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, общепринятой в данной области для доставки биологически активных агентов животным, в частности млекопитающим, включая, например, адъювант, вспомогательное вещество или наполнитель, в том числе разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подслащивающие агенты, вкусовые агенты, ароматизирующие агенты, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, выбираемые в зависимости от способа введения и лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, находящихся в пределах компетенции специалистов в данной области. Они включают, но без ограничения: тип и природу активного агента, вводимого в композицию; субъект, которому нужно ввести содержащую агент композицию; намеченный путь введения композиции и терапевтическое показание, на которое нацелено лечение. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, при этом такие дополнительные ингредиенты включают в состав композиции по ряду причин, например для стабилизации активного агента, в качестве связующих и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, учитываемых при их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, Allen, Jr., L.V. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012).

Режим дозирования для соединений согласно настоящему изобретению будет, безусловно, изменяться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента, а также режима и пути его введения; виды, возраст, пол, состояние здоровья и медицинское показание и вес реципиента; природа и степень выраженности симптомов; вид сопутствующего лечения; частота курсов лечения; способ введения, функция почек и печени пациента и желаемый эффект.

В порядке общего руководства можно указать, что суточная пероральная доза каждого активного ингредиента, используемого для достижения указанных эффектов, будет варьироваться в диапазоне от приблизительно 0,001 до 5000 мг в день, предпочтительно приблизительно от 0,01 до 1000 мг в день и наиболее предпочтительно приблизительно от 0,1 до 250 мг в день. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в виде однократной суточной дозы или общая суточная доза может быть введена в виде разделенных доз, например два, три или четыре раза в день.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (совместно называемыми в настоящем документе как фармацевтические носители), выбранными в соответствии с намеченным способом введения, например в виде пероральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, с учетом общепринятой фармацевтической практики.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 2000 мг активного ингредиента на дозированную единицу. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно содержится в количестве примерно 0,1-95 мас.%. в расчете на общую массу композиции.

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

Типичный препарат для инъекций получают путем помещения в асептических условиях по мень-

шей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению (250 мг) в ампулу, сушки при замораживании в асептических условиях и герметизации ампулы. Для применения содержимое ампулы смешивают с 2 мл физиологического раствора для получения препарата для инъекций.

Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению, в отдельности или в комбинации с фармацевтическим носителем. Соединения согласно настоящему изобретению необязательно можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями согласно изобретению или в комбинации с одним или более другим(ми) терапевтическим(ми) агентом(ами), например агентами, применяющимися для лечения сердечной недостаточности, или другим фармацевтически активным веществом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими агонистами APJ или с одним или несколькими другими подходящими терапевтическими агентами, полезными в лечении вышеупомянутых нарушений, включая агенты для лечения сердечной недостаточности, антигипертензивные агенты, антиатеросклеротические агенты, антидислипидемические агенты, антидиабетические агенты, антигипергликемические агенты, антигиперинсулинемические агенты, антитромботические агенты, антиретинопатические агенты, антинейропатические агенты, антинефропатические агенты, антиишемические агенты, агенты против ожирения, антигиперлипидемические агенты, антигипертриглицеридемические агенты, антигиперхолестеринемические агенты, агенты против рестеноза, агенты против панкреатита, снижающие содержание липидов агенты, аноректические вещества, улучшающие память агенты, агенты против деменции, улучшающие когнитивную функцию агенты, подавляющие аппетит агенты и агенты для лечения заболевания периферических артерий.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с дополнительным(ми) терапевтическим(ми) агентом(ами), выбранным из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех следующих терапевтических агентов для лечения сердечной недостаточности и болезни коронарных артерий: ингибиторы ACE, β -блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нитраты, соединения наперстянки, инотропные агенты и агонисты β -рецептора, антигиперлипидемические агенты, агенты, повышающие уровень липопротеинов высокой плотности (HDL) в плазме, антигиперхолестеринемические агенты, 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, гемфибризол, витамин B₆, витамин B₁₂, витамины-антиоксиданты, антидиабетические агенты, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антагонисты рецептора фибриногена, аспирин и производные фиброевой кислоты.

Соединения согласно изобретению можно применять в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно одним-тремя следующими антидиабетическими агентами в зависимости от желаемой таргетной терапии. Исследования показали, что модуляцию диабета и гиперлипидемии можно дополнительно улучшить путем добавления второго агента к режиму терапии. Примеры антидиабетических агентов включают, но без ограничения, сульфонилмочевины (такие как хлорпропамид, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, глибурид, гликлазид, глиназа, глимепирид и глипизид), бигуаниды (такие как метформин), тиазолидиндионы (такие как сиглитазон, пиоглитазон, троглитазон и росиглитазон) и родственные сенситизаторы инсулина, такие как селективные и неселективные активаторы PPAR α , PPAR β и PPAR γ ; дегидроэпиандростерон (также называемый как DHEA или ее конъюгированный сложный эфир сульфат, DHEA-SO₄); антиглюкокортикоиды; ингибиторы TNF α ; ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP4) (такой как ситаглиптин, саксаглиптин), агонисты или аналоги GLP-1 (такие как экзенатид), ингибиторы α -глюкозидазы (такие как акарбоза, миглитол и воглибоза), прамлинтид (синтетический аналог человеческого гормона амилина), другие стимуляторы секреции инсулина (такие как репаглинид, гликвидон и натеглинид), инсулин, а также терапевтические агенты, рассмотренные выше, предназначенные для лечения сердечной недостаточности и атеросклероза.

Соединения согласно изобретению можно применять в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно одним-тремя, следующими агентами против ожирения, выбранными из фенилпропаноламина, фентермина, диэтилпропиона, мазиндола, фенфлурамина, дексфенфлурамина, фентирамина, агентов-агонистов β_3 -адренергического рецептора; сибутрамина, ингибиторов желудочно-кишечной липазы (таких как орлистат) и лептинов. Другие агенты, применяющиеся в лечении ожирения или нарушений, связанных с ожирением, включают нейропептид Y, энтеростатин, холецистокинин, бомбезин, амилин, H₃-гистаминовые рецепторы, модуляторы допаминового рецептора D₂, меланоцит-стимулирующий гормон, кортикотропин-рилизинг фактор, галанин и гамма-аминомасляную кислоту (GABA).

При использовании в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению указанные выше другие терапевтические агенты можно применять, например, в количествах, указанных в Справочнике врача (Physicians' Desk Reference), а также в патентах приведенных выше, или иначе определенных

специалистом в данной области.

В частности, при введении в виде единой лекарственной формы существует вероятность химического взаимодействия между комбинированными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение согласно настоящему изобретению и второй терапевтический агент комбинированы в единую лекарственную форму, они составлены так, что, несмотря на то что активные ингредиенты комбинированы в единую лекарственную форму, физический контакт между активными ингредиентами сведен к минимуму (т.е. уменьшен). Например, один активный ингредиент может содержать энтеросолюбильное покрытие. Нанесение энтеросолюбильного покрытия на один из активных ингредиентов позволяет не только свести к минимуму контакт между комбинированными активными ингредиентами, но также контролировать высвобождение одного из таких компонентов в желудочно-кишечном тракте, при котором один из этих компонентов высвобождается не в желудке, а скорее в тонком кишечнике. Один из активных ингредиентов может быть также покрыт материалом, который обеспечивает замедленное высвобождение по всему желудочно-кишечному тракту, а также сводит к минимуму физический контакт между комбинированными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильным покрытием таким образом, что высвобождение этого компонента происходит только в тонкой кишке. Еще один подход включает состав комбинированного препарата, в котором один компонент покрыт полимером, обеспечивающим замедленное высвобождение и/или высвобождение в тонкую кишку, и другой компонент также покрыт полимером, таким как маловязкая гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), или другими подходящими материалами, общеизвестными в данной области, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие позволяет обеспечить дополнительный барьер для взаимодействия с другим компонентом.

Вышеуказанные, а также другие способы обеспечения минимального контакта между компонентами комбинированных препаратов согласно настоящему изобретению, независимо от того, вводятся ли они в единой лекарственной форме или формах, вводимых раздельно, однако параллельно одним и тем же способом, станут очевидны специалистам в данной области при ознакомлении с настоящим изобретением.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. Под "вводить в комбинации" или "комбинированная терапия" подразумевается, что соединение согласно настоящему изобретению и один или несколько дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно млекопитающему, подвергаемому лечению. При введении в комбинации каждый компонент может быть введен в то же самое время или последовательно в любом порядке в различные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени, с тем, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения согласно настоящему изобретению также применяют в качестве стандартов или референсных соединений, например в качестве стандарта качества или контроля в тестах или анализах, в которые вовлечена активность рецептора APJ и апелина. Такие соединения могут быть представлены в виде коммерческого набора, например, для использования в фармацевтическом исследовании, в котором вовлечен рецептор APJ и апелин или активность в отношении сердечной недостаточности. Например, соединение согласно настоящему изобретению можно применять в качестве референсного соединения в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это позволит экспериментатору убедиться, что анализ выполнен должным образом и обеспечит основу для сравнения, особенно если тестируемое соединение является производным референсного соединения. При разработке новых анализов или протоколов, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для тестирования их эффективности.

Соединения согласно настоящему изобретению можно также применять в диагностических анализах, включающих APJ и апелин.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Используемый здесь термин "готовое изделие" включает, но без ограничения, наборы и упаковки. Готовое изделие согласно настоящему изобретению содержит (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную внутри первого контейнера, при этом композиция содержит первый терапевтический агент, представляющий собой соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листок-вкладыш в упаковке, указывающий, что фармацевтическую композицию можно применять для лечения и/или профилактики множества заболеваний или нарушений, связанных с APJ и апелином (как определено ранее). В другом варианте осуществления листок-вкладыш в упаковке указывает, что фармацевтическую композицию можно применять в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения и/или профилактики множества заболеваний или нарушений, связанных с APJ и апелином. Кроме того, готовое изделие может содержать (d) второй контейнер, при этом компоненты (a) и (b) расположены во втором контейнере, и компонент (c) находится внутри или вне второго контейнера. Выражение "расположенный в первом и во втором контейнерах" означает, что соответствующий контейнер содержит предмет в пределах его границ.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для хранения фармацевтической

композиции. Этот контейнер может быть использован для изготовления, хранения, перевозки и/или индивидуальной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для содержания бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, пробирки (например, для препарата в виде крема) или любой другой емкости, используемой для изготовления, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер представляет собой контейнер, используемый для хранения первого контейнера и, необязательно, листка-вкладыша в упаковке. Примеры второго контейнера включают, но без ограничения, коробки (например, из картона или пластика), ящики, короба, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), сумки и мешки. Листок-вкладыш в упаковке может быть физически прикреплен к наружной поверхности первого контейнера с помощью ленты, клея, скобки или другим способом крепления или он может остаться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. Альтернативно, листок-вкладыш в упаковке помещается на внешней стороне второго контейнера. Если он расположен на внешней стороне второго контейнера, предпочтительно, чтобы листок-вкладыш в упаковке был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобы или другого способа крепления. Альтернативно, он может находиться в непосредственной близости или находиться на внешней поверхности второго контейнера без физического прикрепления.

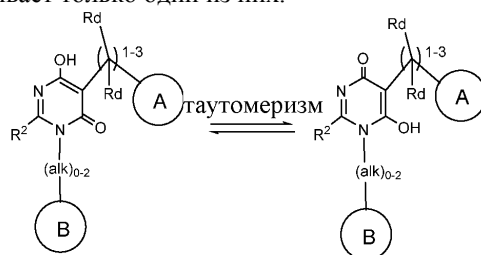
Листок-вкладыш в упаковке представляет собой этикетку, ярлык, маркер и т.д., которая содержит информацию, относящуюся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Содержание информации, как правило, определяется регулирующим органом, определяющим область, в которой готовое изделие должно быть продано (например, Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (United States Food and Drug Administration)). Предпочтительно листок-вкладыш в упаковке конкретно излагает показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Листок-вкладыш может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочесть содержащуюся в нем или на нем информацию. Предпочтительно листок-вкладыш в упаковке представляет собой пригодный для печатания материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, клейкую бумагу или пластик и т.д.), на котором формируют нужную информацию (например, напечатанная или нанесенная).

Другие признаки изобретения станут очевидными в ходе следующих описаний иллюстративных вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения.

VI. Примеры.

Следующие далее примеры, показывающие конкретные варианты осуществления изобретения, предлагаются только в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения. Сокращения и химические символы имеют свои обычные и общепринятые значения, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные здесь, были получены, выделены и охарактеризованы с использованием схем и других способов, описанных в настоящем документе, или могут быть получены с использованием того же самого.

Специалисту в данной области будет понятно, что гидроксипиримидинон в молекуле может таутомеризоваться в две различные енольные формы, как показано в следующем уравнении, в котором R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено выше, при этом изобретение охватывает все возможные таутомеры, даже если структура показывает только один из них.



Описание аналитических методов LCMS.

Метод 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 NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 ACN: вода с 10 mM NH₄OAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,11 мл/мин; УФ-обнаружение при 220 нм.

Метод 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 удерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,11 мл/мин; УФ-обнаружение при 220 нм.

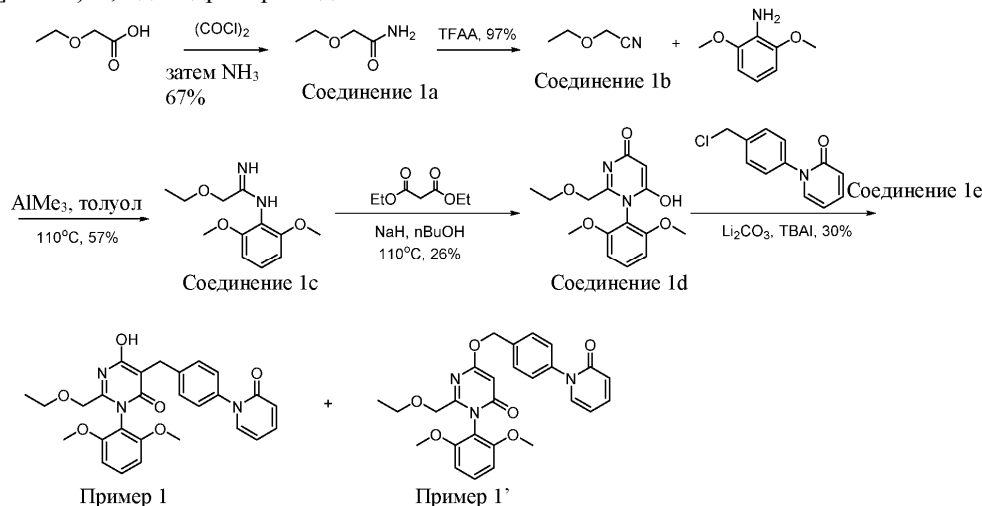
Метод С: Колонка: PHENOMENEX® Luna 3 мкм C18 (2,0×30 мм); подвижная фаза А: 10:90 MeOH: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH: вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 2 мин, затем удерживание в течение 1 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; УФ-обнаружение при 220 нм.

Метод D: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, размер частиц 1,7 мкм частиц; 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 удерживание в течение 0,5 мин при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; УФ-обнаружение при 220 нм.

Метод E: Линейный градиент с использованием растворителя А (10% MeOH, 90% воды, 0,1% TFA) и растворителя В (90% MeOH, 10% воды, 0,1% TFA); 0-100% растворителя В в течение 4 мин, а затем 100% растворителя В в течение 1 мин. Колонка: PHENOMENEX® Luna 3 мкм C18 (2,0×50 мм). Скорость потока 0,8 мл/мин.

Пример 1.

3-(2,6-Диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он



Соединение 1а. 2-Этоксиацетамид.

К перемешанному раствору 2-этоксиксусной кислоты (1,5 г, 14 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (8,7 мл, 17 ммоль) с последующим DMF (2 капли). Реакционную смесь оставляли до достижения RT и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в DCM (20 мл). Медленно добавляли аммиак (20,6 мл, 144 ммоль) (7 М в MeOH) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в DCM, фильтровали и твердое вещество дополнительно промывали DCM. Фильтрат концентрировали с получением Соединения 1а (1 г, 9,7 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6.51 (br s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.59 (q, J=6.8 Гц, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Соединение 1b. Этоксиацетонитрил

К перемешанному раствору Соединения 1а (1,0 г, 9,7 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли пиридин (1,6 мл, 19 ммоль) с последующим TFAA (6,9 мл, 49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. В реакционную смесь осторожно добавляли водный раствор NaHCO₃ до достижения pH 8. Реакционную смесь экстрагировали DCM (2X). Органические слои отделяли, объединяли и дополнительно промывали 1N HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Соединения 1b (0,80 г, 9,4 ммоль, выход 97%) в виде желтой жидкости.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4.24 (s, 2H), 3.66 (q, J=6.9 Гц, 2H), 1.27 (t, J=6.9 Гц, 3H).

Соединение 1с. N-(2,6-Диметоксифенил)-2-этоксиацетимидамид.

Триметиалюминий (4,7 мл, 9,4 ммоль) по каплям добавляли в раствор 2,6-диметоксанилина (1,2 г, 7,8 ммоль) и Соединения 1b (0,80 г, 9,4 ммоль) в толуоле (10 мл) при охлаждении на ледяной бане. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали при этой температуре в течение 14 ч. Охлажденную реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором сегнетовой соли и EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Образовавшийся остаток помещали на колонку с силикагелем (120 г) и элюировали 0-20% 20% MeOH/DCM в 0,5% TEA/DCM с получением Соединения 1с (1,1 г, 4,5 ммоль, 57%) в виде коричневой жидкости.

MS m/z = 239.0 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.01 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.62 (d, J=7.7 Гц, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.88 (br s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.62-3.73 (m, 2H), 1.19-1.33 (m, 3H).

Соединение 1d. 1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-4(1H)-пиримидин-4-он.

К раствору Соединения 1с (300 мг, 1,3 ммоль) и диэтилмалоната (1,0 мл, 6,3 ммоль) в BuOH (5 мл) порциями добавляли NaH (252 мг, 6,30 ммоль). Наблюдалось выделение газа. После прекращения выделения газа реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч, затем при 130°C в течение 6 ч.

Реакционную смесь оставляли охлаждаться до RT и остаток концентрировали при пониженном давлении для уменьшения объема BuOH. Полученный остаток растворяли в воде и DCM. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток помещали на колонку с силикагелем (40 г) и элюировали 0-20% MeOH в DCM с получением Соединения 1d (100 мг, 0,30 ммоль, выход 26%) в виде светло-коричневой жидкости.

MS m/z = 239.0 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.47(t, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.39 (q, $J=6.9$ Гц, 2H), 1.08 (t, $J=6.9$ Гц, 3H).

Соединение 1e. 1-(4-(Хлорметил)фенил)пиридин-2(1H)-он.

К перемешанному раствору 1-(4-(гидроксиметил)фенил)пиридин-2(1H)-она (150 мг, 0,7 ммоль) в CHCl_3 (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,16 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и концентрировали в вакууме. Остаток помещали на колонку с силикагелем (24 г) и элюировали 20-100% EtOAc в гексанах, затем 0-20% MeOH в DCM с получением Соединения 1e (150 мг, 0,70 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z = 222.0 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.32 (dd, $J=2.8$, 6.3 Гц, 1H), 6.67 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.24 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 4.63 (s, 2H).

Пример 1.

3-(2,6-Диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он.

К суспензии Соединения 1d (13 мг, 0,040 ммоль) и Соединения 1e (11,2 мг, 0,0500 ммоль) в ацетоне (1 мл) и воде (0,1 мл) добавляли карбонат лития (6,3 мг, 0,090 ммоль) и TBAI (7,8 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-55% В за 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили на роторном испарителе с получением соединения по примеру 1 (6,4 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества.

Ожидаемая чистота по данным анализа LCMS составила 95%, метод А HPLC, $R_t=1,27$ мин, MS m/z = 490.1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (d, $J=6.7$ Гц, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.41 (t, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.35 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.25 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 6.80 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 6.47 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.29 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.66 (s, 2H), 3.26 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 0.97 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

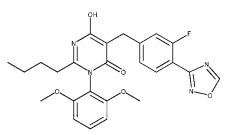
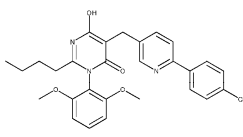
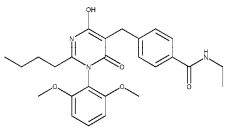
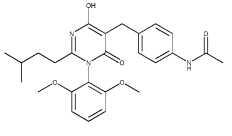
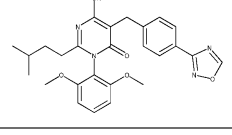
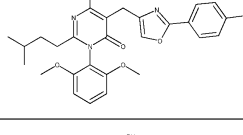
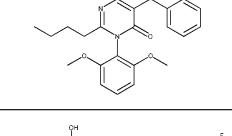
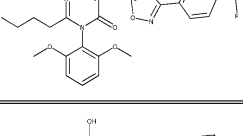
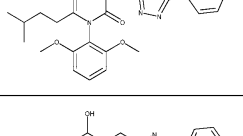
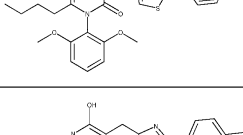
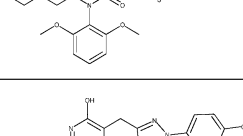
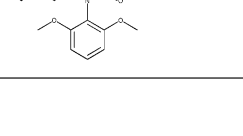
Диапазон эффективной концентрации EC_{50} cAMP APJ человека: С.

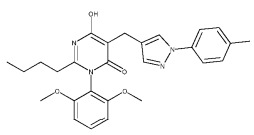
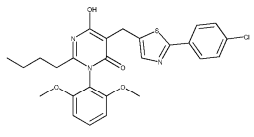
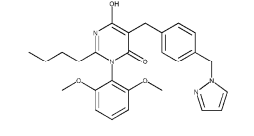
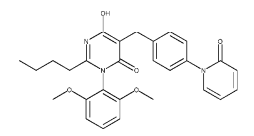
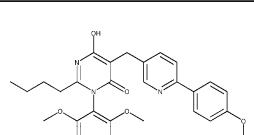
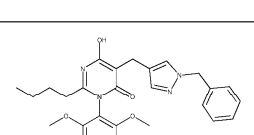
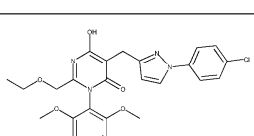
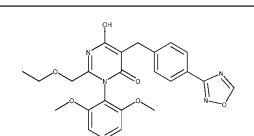
Пример 1'. О-Алкилированный продукт по примеру 1' (5,0 мг, 24%) также выделяли из такой же реакции в виде белого твердого вещества. Расчетная чистота по данным анализа LCMS составила 95%, метод А HPLC, $R_t=1,55$ мин, MS m/z = 490,1 (M+H). Региохимию определяли исходя из данных двумерной спектроскопии 2D-ЯМР.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.68 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.54 (dt, $J=1.8$, 7.0 Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.46 (t, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 6.50 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.34 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.33 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.00 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

Соединения по примерам 2-36 получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1.

№ приме ра	Структура	Название	ЯМР	Rt(мин) метод М+Н	Диап.эф. конц. сАМР API
2		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-5-[(4-метоксифенил)метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	3.21 E 425.1	B
3		2-бутил-6-гидроксид-3-(2-метоксифенил)-5-[(4-метоксифенил)метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 3H), 0.75 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	3.25 E 395.1	C
4		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-5-[[4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.67 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 2.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.57 A 463.2	A
5		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-5-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 2.16 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.71 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.53 A 461.5	A
6		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-[[2-фтор-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]метил]-6-гидроксид-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.73 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 2.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.73 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	1.64 A 480.9	A
7		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-5-[[4-(метансульфонил)фенил]метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.35 A 473.2	B
8		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-5-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.46 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.55 (s, 2H), 2.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	1.29 A 400.1	B
9		N-(4-((2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-4-гидроксид-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 2.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	1.32 A 452.1	B
10		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-[[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44-7.46 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.71 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.65 A 477.1	A
11		2-бутил-5-[[2-(4-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-ил]метил]-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.73 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.82 A 496.0	A
12		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-5-[[4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенил]метил]-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 2.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.64 A 479.1	A

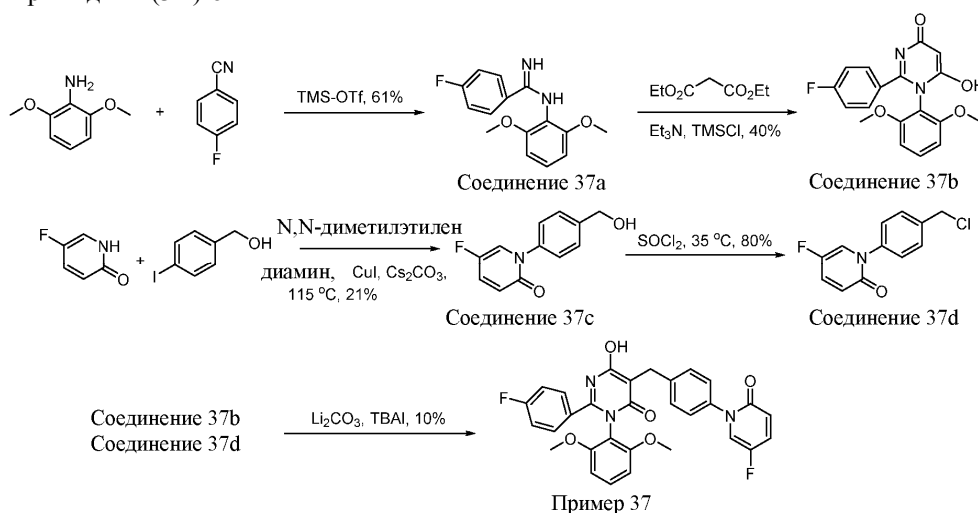
13		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-{{[3-фтор-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 9.73 (s, 1H), 7.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 2.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.55 A 481.2	A
14		2-бутил-5-{{[6-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 2.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.90 A 506.1	A
15		4-{{[2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил]метил}-N-этилбензамид	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 8.34 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.25-3.33 (m, 2H), 2.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.10-1.18 (m, 5H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.36 A 466.0	B
16		N-(4-{{[1-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-(3-метилбутил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил]метил}фенил}ацетамид	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 2.17 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.32-1.37 (m, 3H), 0.67 (d, J = 5.5 Hz, 6H)	1.46 A 466.2	B
17		3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{{[4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 9.67 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.35 (m, 3H), 0.67 (d, J = 4.3 Hz, 6H)	1.67 A 477.2	B
18		5-{{[2-(4-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (m, 3H), 0.69 (d, J = 5.5 Hz, 6H)	1.89 A 510.0	B
19		5-бензил-2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.59 A 394.9	B
20		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-([3-(4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.73 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.81 A 531.1	A
21		3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{{[5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.36 (m, 3H), 0.68 (d, J = 5.5 Hz, 6H)	1.66 A 491.1	B
22		2-бутил-5-{{[2-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	1.98 A 512.3	B
23		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{[2-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.73 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	1.88 B 492.0	B
24		2-бутил-5-{{[1-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 2.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.94 B 495.0	A

25		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-5-([1-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]метил)-3,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	1.75 A 475.1	A
26		2-бутил-5-([2-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-5-ил]метил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-3,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 0.71 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	1.96 A 511.9	A
27		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-5-([4-(1Н-пиразол-1-илметил)фенил]метил)-3,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	1.57 A 475.1	A
28		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-5-([4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил)-3,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.66 (s, 2H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	1.43 A 488.1	A
29		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-5-([6-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]метил)-3,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 2.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	1.84 A 502.1	A
30		5-([1-(бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидроксид-3,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.43-7.46 (m, 2H), 7.2-7.35 (m, 3H), 7.21-7.23 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 8H), 2.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.62 A 475.1	A
31		5-([1-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-3-ил]метил)-3-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксид-3,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	1.54 A 496.9	B
32		3-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидроксид-5-([4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]метил)-3,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.452-7.46 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 0.98 (t, J = 6.7 Hz, 3H)	1.36 A 465.3	B

33		5-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-ил]метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 3.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	1.6 A 498.0	B
34		3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.62 (dd, J = 1.8, 6.7 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 1.8, 6.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 2.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33-1.37 (m, 3H), 0.68 (d, J = 6.1 Hz, 6H)	1.58 A 502.1	A
35		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-оксопирепидин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 3.56 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.36-2.40 (m, 2H), 2.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.71 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.55 A 492.1	A
36		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(морфолин-4-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 7.41 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.01-3.03 (m, 2H), 2.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 0.71 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	1.56 A 480.1	A

Пример 37.

3-(2,6-Диметоксифенил)-5-(4-(5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-4(3H)-он



Соединение 37а. N-(2,6-Диметоксифенил)-4-фторбензимидамид

К раствору 2,6-диметоксанилина (0,5 г, 3 ммоль) и 4-фторбензонитрила (0,5 г, 4 ммоль) в толуоле (10 мл) при 0°C по каплям добавляли TMS-OTf (0,65 мл, 3,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и нагревали до 110°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили 1,5 М раствором Na₂HPO₄ (10 мл) и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1,5 М раствором Na₂HPO₄ и сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением коричневого масла. Остаток очищали на колонке с силикагелем (80 г) и элюировали 0-100% 0,5% TEA/EtOAc в DCM. Фракции, содержащие соединение 37а, объединяли и растворитель удаляли с получением Соединения 37а (0,55 г, 2,0 ммоль, выход 61%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.96 (br s, 2H), 7.10 (br s, 2H), 7.02 (t, J=8.0 Гц, 1H), 6.64 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.68 (br s, 2H), 3.80 (s, 6H).

Соединение 37b. 1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-4(1H)-он.

К смеси Соединения 37а (50 мг, 0,18 ммоль) и диэтилмолоната (44 мг, 0,27 ммоль) в TEA (1,0 мл, 7,3 ммоль) добавляли TMS-Cl (0,35 мл, 2,7 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при RT в течение 10 мин и нагревали до 100°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 0,1 М HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток помещали на колонку с силикагелем (12 г) и элюировали 10-90% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие Соединение 37b, объединяли и растворитель удаляли с получением желтого твердого вещества (25 мг, 0,07 ммоль, выход 40%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.31 (dd, J=5.3, 8.8 Гц, 2H), 7.21 (t, J=8.6 Гц, 2H), 6.90 (t, J=8.6 Гц, 1H),

6.45 (d, J=8.6 Гц, 2H), 5.67 (s, 1H), 3.72 (s, 6H).

Соединение 37с. 5-Фтор-1-(4-(гидроксиметил)фенил)пиридин-2(1H)-он.

К смеси (4-йодфенил)метанола (250 мг, 1,07 ммоль) и 5-фторпиридин-2-ола (121 мг, 1,07 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (696 мг, 2,14 ммоль) и N,N-диметилэтилендиамин (141 мг, 1,60 ммоль). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Добавляли йодид меди(I) (203 мг, 1,07 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 115°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до RT, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток помещали на колонку с силикагелем (40 г) и элюировали 0-20% MeOH в DCM. Фракции, содержащие Соединение 37с, объединяли и растворитель удаляли с получением грязно-белого твердого вещества (46 мг, 0,21 ммоль, выход 21%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.53 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.31 (t, J=4.0 Гц, 1H), 6.66 (dd, J=5.4, 9.5 Гц, 1H), 4.79 (s, 2H).

Соединение 37d. 1-(4-(Хлорметил)фенил)-5-фторпиридин-2(1H)-он.

К перемешанному раствору Соединения 37с (46 мг, 0,21 ммоль) в CHCl₃ (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,05 мл, 0,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 35°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли DCM. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток помещали на колонку с силикагелем (12 г) и элюировали 0-100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие Соединение 37с, объединяли и растворитель удаляли с получением белого твердого вещества (40 мг, 0,17 ммоль, выход 80%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.55 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.42 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.39 (dd, J=3.5, 6.9 Гц, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 6.67 (dd, J=4.7, 9.4 Гц, 1H), 4.65 (s, 2H).

Пример 37.

3-(2,6-Диметоксифенил)-5-(4-(5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-4(3H)-он.

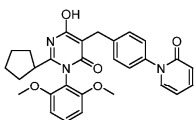
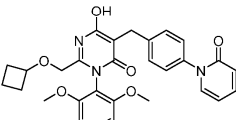
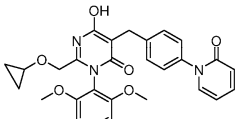
К суспензии Соединения 37b (15 мг, 0,040 ммоль) и Соединения 37d (12,5 мг, 0,0530 ммоль) в ацетоне (1 мл) и воде (0,1 мл) добавляли карбонат лития (6,48 мг, 0,0880 ммоль) и TBAI (8,09 мг, 0,0220 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и фильтровали. Остаток очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-55% В за 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие соединение по примеру 37, объединяли и сушили на роторном испарителе с получением твердого вещества белого цвета (2,2 мг, выход 10%).

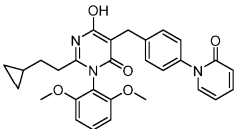
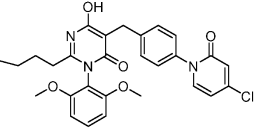
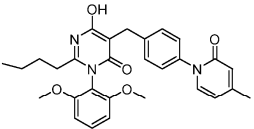
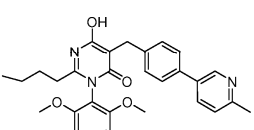
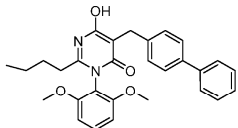
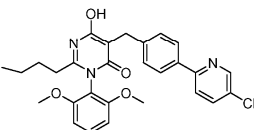
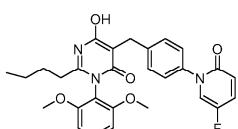
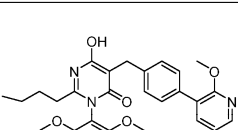
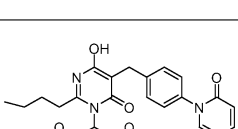
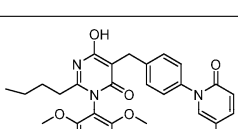
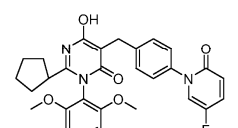
Расчетная чистота по данным LCMS анализа составила 95%, метод А HPLC, Rt=1,28 мин, MS m/z = 544.3 (M+H).

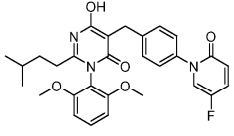
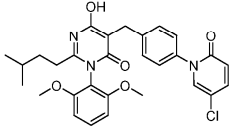
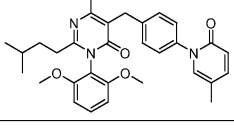
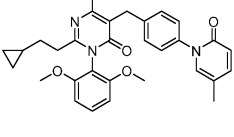
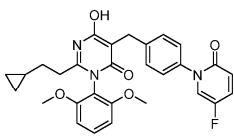
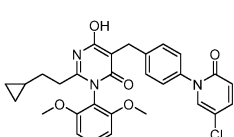
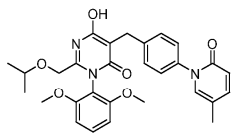
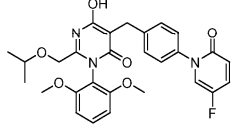
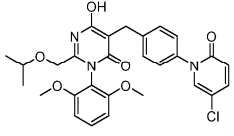
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.90 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.41 (br s, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.06 (br s, 2H), 6.60 (d, J=7.3 Гц, 2H), 6.50 (dd, J=4.9, 10.0 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (s, 6H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ cAMP APJ: А.

Соединения по примерам 38-60 получали по общей методике, описанной в примере 1.

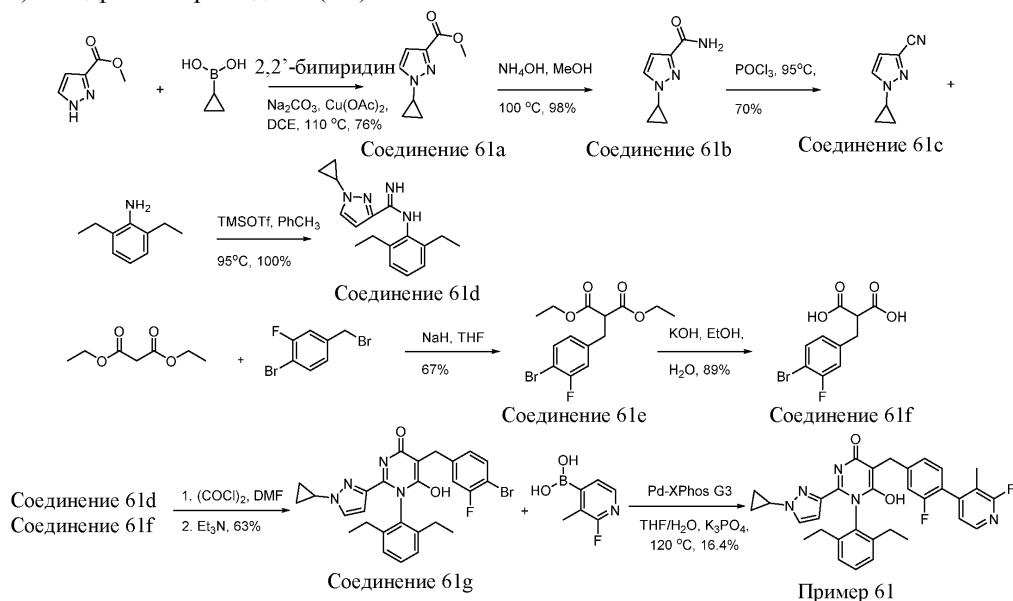
№ примера	Структура	Название	ЯМР	R _t (мин) метод M+H	Диапазон эфф. конц. cAMP APJ
38		2-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.62 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.50 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.47 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.30 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 1.89 - 1.50 (m, 4H), 1.46 - 1.22 (m, 4H)	1.53, А, 500.1	А
39		2-(циклобутуксиметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.62 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.50 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 7.42 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.25 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.46 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 6.29 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.74 (s, 7H), 3.66 (s, 2H), 2.05 - 1.86 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 3H), 1.43 - 1.24 (m, 1H)	1.42, А, 516.1	А
40		2-(циклопропоксиметил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.42 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.27 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.10 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.55 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (dt, J=5.9, 3.0 Hz, 1H), 0.22 - 0.06 (m, 2H), 0.00 (br s, 2H)	1.27, А, 502.1	А

41		2-(2-циклопропилэтил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-([4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.82 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.46 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.69 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.53 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.86 (s, 2H), 2.49 (br t, J=7.8 Hz, 2H), 1.67 - 1.47 (m, 2H), 0.80 (br s, 1H), 0.50 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 0.01 (br d, J=4.6 Hz, 2H)	1.76, A, 500.1	A
42		2-бутил-5-([4-(4-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 7.20 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.43 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.08 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 1.20 - 1.04 (m, 2H), 0.70 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.76, A, 522.0	A
43		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-([4-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.50 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.17 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 5H), 1.44 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.15 (sxt, J=7.3 Hz, 2H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.49, A, 502.0	A
44		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-([4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.88 (s, 1H), 8.29 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 3H), 7.46 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 7.37 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.66 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.20 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.21 - 1.10 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.5 Hz, 3H)	1.86, A, 485.9	B
45		5-([1,1'-бифенил]-4-ил]метил)-2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.62 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.53 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.44 (br t, J=7.3 Hz, 3H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.56 (br s, 2H), 2.19 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 1.43 (quin, J=7.4 Hz, 2H), 1.14 (sxt, J=7.3 Hz, 2H), 0.70 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.95, A, 471.2	A
46		2-бутил-5-([4-(5-хлорпиридин-2-ил)фенил]метил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, ХЛОПFORM-d) Сдвиг 8.61 (dd, J=2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.35 - 1.18 (m, 2H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H)	2.10, A, 506.1	A
47		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-([4-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.87 (br s, 1H), 7.65 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 7.43 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 7.35 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.26 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 6.82 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.50 (br dd, J=10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 2.16 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 1.42 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.14 (dq, J=14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.70 (br t, J=7.2 Hz, 3H)	1.43, A, 505.9	A
48		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-([4-(2-метоксипиридин-3-ил)фенил]метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.15 (dd, J=4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.29 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.08 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 2.15 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 1.43 (quin, J=7.6 Hz, 2H), 1.14 (sxt, J=7.3 Hz, 2H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.80, A, 502.2	A
49		2-бутил-5-([4-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил)-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.90 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=9.8, 3.1 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.51 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 2.15 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 1.43 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.14 (sxt, J=7.4 Hz, 2H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.55, A, 522.1	A
50		2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-([4-(5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.41 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 2.19 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.44 (quin, J=7.6 Hz, 2H), 1.15 (sxt, J=7.4 Hz, 2H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.47, A, 501.9	A
51		2-циклопентил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-([4-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.87 (t, J=4.0 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=10.1, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.20 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.49 (dd, J=10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 2.42 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.47 (br d, J=7.6 Hz, 4H)	1.59, A, 517.9	A

52		3-(2,6-диметоксифенил)-5- {[4-(5-фтор-2-оксо-1,2- дигидропиридин-1- ил)фенил]метил}-6- гидрокси-2-(3-метилбутил)- 3,4-дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.89 (t, J=4.0 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J=10.1, 7.1, 3.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.24 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.49 (dd, J=10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 2H), 1.32 (dq, J=14.6, 7.1 Hz, 1H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 6H)	1.55, A, 520.2	A
53		5-([4-(5-хлор-2-оксо-1,2- дигидропиридин-1- ил)фенил]метил)-3-(2,6- диметоксифенил)-6- гидрокси-2-(3-метилбутил)- 3,4-дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.89 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.51 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.56 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 1.40 - 1.23 (m, 1H), 0.94 (t, J=7.3 Hz, 6H)	1.66, A, 535.9	A
54		3-(2,6-диметоксифенил)-6- гидрокси-5-([4-(5-метил-2- оксо-1,2-дигидропиридин-1- ил)фенил]метил)-2-(3- метилбутил)-3,4- дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.50 - 7.31 (m, 5H), 7.18 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.41 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.67 - 1.50 (m, 2H), 1.42 - 1.24 (m, 1H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 6H)	1.57, A, 516.2	A
55		2-(2-циклопропилэтил)-3- (2,6-диметоксифенил)-6- гидрокси-5-([4-(5-метил-2- оксо-1,2-дигидропиридин-1- ил)фенил]метил)-3,4- дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.67 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (dd, J=9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.62 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.86 (s, 2H), 2.50 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 0.89 - 0.73 (m, 1H), 0.56 - 0.44 (m, 2H), 0.00 (br d, J=4.3 Hz, 2H)	1.48, A, 514.2	A
56		2-(2-циклопропилэтил)-3- (2,6-диметоксифенил)-5-([4- (5-фтор-2-оксо-1,2- дигидропиридин-1- ил)фенил]метил)-6- гидрокси-3,4- дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.11 (t, J=4.0 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J=10.1, 7.0, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.48 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.72 (dd, J=10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.85 (s, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 1.79 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 0.91 - 0.72 (m, 1H), 0.61 - 0.43 (m, 2H), 0.00 (br d, J=4.3 Hz, 2H)	1.44, A, 518.2	A
57		5-([4-(5-хлор-2-оксо-1,2- дигидропиридин-1- ил)фенил]метил)-2-(2- циклопропилэтил)-3-(2,6- диметоксифенил)-6- гидрокси-3,4- дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.12 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.85 (s, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 0.91 - 0.72 (m, 1H), 0.59 - 0.44 (m, 2H), 0.00 (q, J=4.7 Hz, 2H)	1.55, A, 534.4	A
58		3-(2,6-диметоксифенил)-6- гидрокси-5-([4-(5-метил-2- оксо-1,2-дигидропиридин-1- ил)фенил]метил)-2- [(пропан-2-илокси)метил]- 3,4-дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.37 (dd, J=9.3, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.24 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.41 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 0.87 (d, J=6.1 Hz, 6H)	1.24, A, 518.3	A
59		3-(2,6-диметоксифенил)-5- {[4-(5-фтор-2-оксо-1,2- дигидропиридин-1- ил)фенил]метил}-6- гидрокси-2-[(пропан-2- илокси)метил]-3,4- дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.88 (br t, J=3.7 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J=10.1, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 7.43 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.49 (dd, J=10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 3.26 (dt, J=11.9, 6.0 Hz, 1H), 0.86 (d, J=6.0 Hz, 6H)	1.23, A, 522.1	A
60		5-([4-(5-хлор-2-оксо-1,2- дигидропиридин-1- ил)фенил]метил)-3-(2,6- диметоксифенил)-6- гидрокси-2-[(пропан-2- илокси)метил]-3,4- дигидропиридин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.86 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.24 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.51 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.68 (br s, 6H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 0.84 (br d, J=6.0 Hz, 6H)	1.32, A, 538.3	A

Пример 61.

2-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-(3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)бензил)-6-гидроксипиридин-4(1Н)-он



Соединение 61a. Метил 1-циклопропил-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

К перемешанному раствору метил 1Н-пиразол-3-карбоксилата (1,04 г, 8,25 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (1,42 г, 16,5 ммоль) и Na_2CO_3 (1,75 г, 16,5 ммоль) в DCE (30 мл) при 70°C добавляли 2,2'-бипиридин (1,29 г, 8,25 ммоль) и ацетат меди(II) (1,50 г, 8,25 ммоль) на воздухе. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 8 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до RT. Добавляли 1 мл АсОН и реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1 М HCl. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток помещали на колонку с силикагелем (120 г) и элюировали 0-100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие Соединение 61a, собирали и растворитель удаляли в вакууме с получением прозрачной жидкости (1,05 г, 6,29 ммоль, выход 76%).

MS m/z = 167.1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 3.85 (tt, $J=7.4$, 3.8 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.13-1.06 (m, 2H), 1.06-0.97 (m, 2H).

Соединение 61b. 1-Циклопропил-1Н-пиразол-3-карбоксамид.

К перемешанному раствору Соединения 61a (1,01 г, 6,02 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли гидроксид аммония (3,91 мл, 30,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до RT. Добавляли 1 мл АсОН и реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NH_4Cl . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Соединения 61b (0,89 г, 5,89 ммоль, выход 98%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS m/z = 152.2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.49 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 3.65 (tt, $J=7.3$, 3.7 Гц, 1H), 1.21-1.17 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H).

Соединение 61c. 1-Циклопропил-1Н-пиразол-3-карбонитрил.

Перемешанный раствор Соединения 1b (0,99 г, 6,55 ммоль) в POCl_3 (6,10 мл, 65,5 ммоль) нагревали до 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до RT и выливали в ледяную воду. Добавляли NH_4OH до достижения нейтрального значения pH. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток помещали на колонку с силикагелем (24 г) и элюировали 0-100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие Соединение 61c, собирали, объединяли и растворитель удаляли с получением прозрачной жидкости (610 мг, 4,58 ммоль, выход 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.52 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.63 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 3.67 (tt, $J=7.4$, 3.9 Гц, 1H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H).

Соединение 61d. 1-циклопропил-N-(2,6-диэтилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксимидамид

К раствору 2,6-диэтиланилина (684 мг, 4,58 ммоль) и Соединения 61c (610 мг, 4,58 ммоль) в толуоле (5 мл) при 0°C по каплям добавляли TMS-OTf (1,08 мл, 5,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и оставляли нагреваться до RT, затем нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли воду. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над

MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток помещали на колонку с силикагелем (24 г) и элюировали 0-50% 1% TEA/EtOAc в DCM. Фракции, содержащие Соединение 61d, собирали и растворитель удаляли в вакууме с получением твердого вещества желтого цвета (1,31 г, 4,60 ммоль, выход 100%).

MS m/z = 152.2 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.53 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.99 (d, J=2.2 Гц, 1H), 3.66 (tt, J=7.4, 3.8 Гц, 1H), 2.71-2.42 (m, 4H), 1.20 (t, J=7.6 Гц, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H).

Соединение 61e. Диэтил 2-(4-бром-3-фторбензил)малонат.

NaH (0,537 г, 13,4 ммоль) суспендировали в THF (20 мл) в 100 мл колбе, оснащенной магнитной мешалкой и входом для N₂. По каплям добавляли диэтилмалонат (2,33 г, 14,6 ммоль), что вызвало значительное выделение газа. Смесь перемешивали при RT в течение 1 ч с последующим добавлением по каплям 1-бром-4-(бромметил)-2-фторбензола (3,01 г, 11,2 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь моно- и бис-алкилированного продукта наблюдали с помощью LCMS. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NH₄Cl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток помещали на колонку с силикагелем (120 г) и элюировали 0-40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие Соединение 61e, собирали, объединяли и концентрировали в вакууме с получением прозрачной жидкости (2,62 г, 7,55 ммоль, 67 выход%).

MS m/z = 348.9 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.52-7.41 (m, 1H), 7.02 (dd, J=9.4, 1.9 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=8.1, 1.8 Гц, 1H), 4.20 (d, J=1.4 Гц, 4H), 3.62 (t, J=7.8 Гц, 1H), 3.20 (d, J=7.7 Гц, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 6H).

Соединение 61f. 2-(4-Бром-3-фторбензил)малоновая кислота.

Соединение 61e (2,62 г, 7,55 ммоль) растворяли в смеси этанола (12,5 мл) и воды (6,25 мл) в 100 мл колбе, оснащенной магнитной мешалкой. Добавляли KOH (1,48 г, 26,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 3N HCl и водную часть экстрагировали Et₂O (3×). Объединенные органические вытяжки сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением Соединения 61f (1,95 г, 6,70 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z = 315.0 (M+Na).

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7.50 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.12 (dd, J=9.9, 1.8 Гц, 1H), 7.00 (dd, J=8.1, 1.8 Гц, 1H), 3.64 (t, J=7.7 Гц, 1H), 3.14 (d, J=7.9 Гц, 2H).

Соединение 61 g. 5-(4-Бром-3-фторбензил)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он.

Соединение 61f (97,1 мг, 0,333 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл) в 25 мл колбе, оснащенной магнитной мешалкой и входом для N₂. Добавляли оксалилхлорид (0,333 мл, 0,667 ммоль) и DMF (1 капля) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли Соединение 61d (94,2 мг, 0,333 ммоль) в DCM (4 мл) с последующим Et₃N (0,186 мл, 1,333 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме и остаток разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NH₄Cl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток помещали на колонку с силикагелем (12 г) и элюировали 0-100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие Соединение 61g, собирали, объединяли и концентрировали в вакууме с получением светло-желтой жидкости (112 мг, 0,208 ммоль, выход 63%).

MS m/z = 536.9 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.48-7.43 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 5H), 7.14 (dd, J=8.3, 1.9 Гц, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.66-3.54 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.26 (dq, J=15.1, 7.6 Гц, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.07-1.05 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.6 Гц, 6H).

Пример 61.

2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-(3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)бензил)-6-гидроксипиримидин-4(1H)-он.

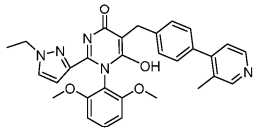
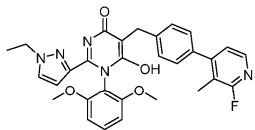
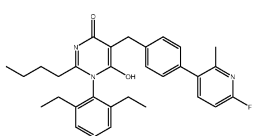
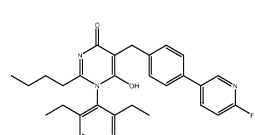
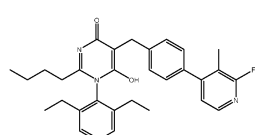
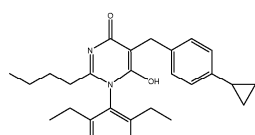
Раствор Соединения 61g (15 мг, 0,028 ммоль), (2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты (13 мг, 0,084 ммоль) и Pd-XPhos G3 (1,772 мг, 2,093 мкмоль) в THF (1,8 мл) и калиевой соли фосфорной кислоты (0,5 М водный раствор) (0,14 мл, 0,070 ммоль) дегазировали Ag в течение 1 мин. Реакционную смесь герметизировали и нагревали микроволновом реакторе при 120°C в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-55% B за 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие Соединение 61, объединяли и сушили на роторном испарителе с получением твердого вещества белого цвета. (2,6 мг, выход 16,4%).

Расчетная чистота по данным анализа LCMS составила 100%, метод A HPLC, Rt=2,08 мин, MS m/z = 568.3 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.73 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.40-7.26 (m, 2H), 7.26-7.02 (m, 5H), 6.20 (d, J=1.8 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.67 (td, J=7.4, 3.8 Гц, 1H), 2.31-2.11 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 0.93 (t, J=7.5 Гц, 6H), 0.82-0.70 (m, 2H), 0.61 (br s, 2H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ cAMP APJ: A.

Соединения по примерам 62-94 получали согласно общей методике, описанной в примере 61.

№ примера	Структура	Название	ЯМР	Rt(мин) метод М+Н	диапазон эфф.конц. cAMP APJ
62		1-(2,6-диметоксифенил)-2-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-([4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил)-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.39 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.21 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.98 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.84 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.36, A, 524.1	A
63		1-(2,6-диметоксифенил)-2-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-([4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.06 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 5H), 7.21 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.01 (d, J=1.9 Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.61 (br s, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.61, A, 542.2	A
64		2-бутил-1-(2,6-диэтилфенил)-5-([4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.75 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (m, 7.8 Hz, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.03 (dd, J=7.9, 2.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (br dd, J=15.0, 7.3 Hz, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.07 (br t, J=7.8 Hz, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.5 Hz, 6H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)	2.23, A, 500.3	A
65		2-бутил-1-(2,6-диэтилфенил)-5-([4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.50 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.23 (td, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 7.25 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.29 (dt, J=14.6, 7.3 Hz, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.51 (br t, J=7.4 Hz, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.5 Hz, 6H), 0.73 (t, J=7.4 Hz, 3H)	2.14, A, 486.2	A
66		2-бутил-1-(2,6-диэтилфенил)-5-([4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.20 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (br t, J=7.7 Hz, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.21 - 1.11 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.5 Hz, 6H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H)	2.24, A, 500.2	A
67		2-бутил-5-([4-(циклопропилфенил)метил]-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.5 Hz, 6H), 0.87 (br dd, J=8.3, 1.9 Hz, 2H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.62 - 0.53 (m, 2H)	2.33, B, 431.3	A

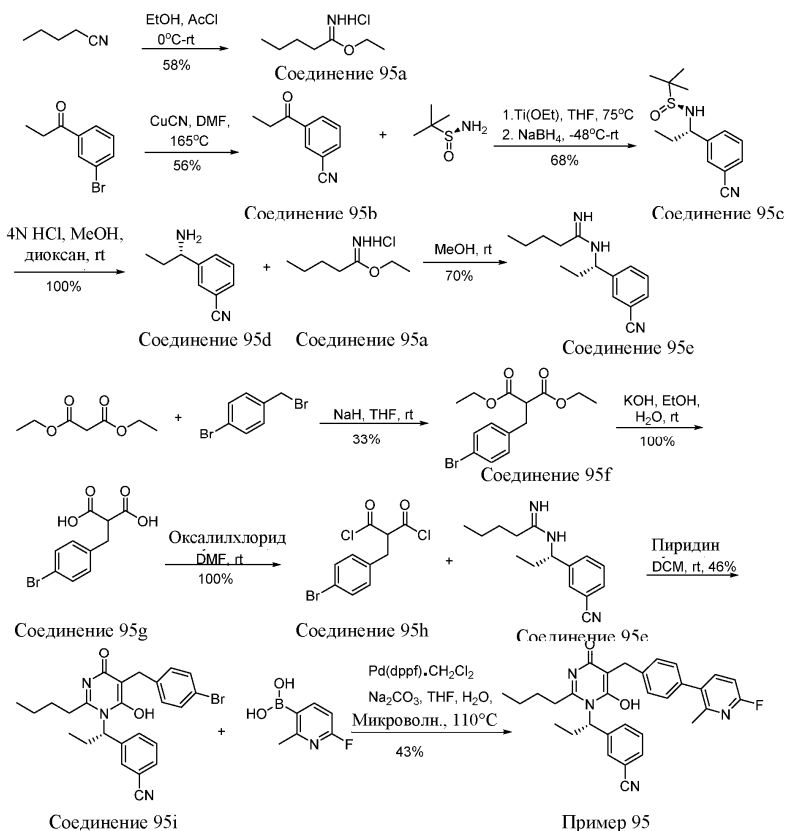
68		5-({[1,1'-бифенил]-4-ил}метил)-2-бутил-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.61 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.52 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 5H), 3.69 (s, 2H), 2.30 (dt, J=14.8, 7.6 Hz, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.21 - 1.11 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.5 Hz, 6H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H)	2.39, A, 467.3	B
69		1-(2,6-диэтилфенил)-5-({[3-фтор-4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.80 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.18 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.11 - 6.93 (m, 1H), 5.55 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 4H), 0.96 (td, J=7.4, 2.9 Hz, 6H)	1.80, A, 542.1	A
70		1-(2,6-диэтилфенил)-5-({[3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.63 (br s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (br d, J=7.6 Hz, 5H), 5.56 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.30 - 2.11 (m, 7H), 0.96 (t, J=7.6 Hz, 6H)	1.59, A, 524.0	A
71		1-(2,6-диэтилфенил)-5-({[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.10 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.28 - 2.10 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 0.94 (br t, J=7.4 Hz, 6H)	1.83, A, 542.1	A
72		1-(2,6-диэтилфенил)-5-({[3-фтор-4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.80 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.01 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 7H), 0.99 (br t, J=7.4 Hz, 6H)	1.90, A, 559.1	A
73		1-(2,6-диэтилфенил)-5-({[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.11 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 2.33 - 2.13 (m, 4H), 2.08 - 2.05 (m, 3H), 2.05 (br s, 3H), 0.94 (br t, J=7.5 Hz, 6H)	1.93, A, 559.3	A
74		1-(2,6-диэтилфенил)-5-({[3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.75 - 8.44 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (dt, J=15.0, 7.5 Hz, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.00 (br t, J=7.6 Hz, 6H)	1.74, A, 541.1	A
75		1-(2,6-диэтилфенил)-5-({[3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.45 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.25 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.22 (br s, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.22 (dquin, J=14.9, 7.4 Hz, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H)	1.62, A, 541.2	A
76		1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-({[3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.52 (br s, 1H), 8.45 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 7.16 (br d, J=7.6 Hz, 3H), 5.90 (br s, 1H), 3.94 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.11 (br t, J=7.2 Hz, 3H), 0.95 (br t, J=7.5 Hz, 6H)	1.61, A, 538.3	A
77		1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-({[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.11 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.31 (dt, J=15.8, 7.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.09 (m, 5H), 5.91 (s, 1H), 3.93 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.36 - 2.14 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.10 (br t, J=7.2 Hz, 3H), 0.95 (br t, J=7.5 Hz, 6H)	1.98, A, 556.1	A
78		1-(2,6-диэтилфенил)-5-({[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 8.10 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (dt, J=14.7, 7.2 Hz, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 0.98 (br t, J=7.4 Hz, 6H)	1.93, A, 559.1	A
79		1-(2,6-диэтилфенил)-5-({[3-фтор-4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 7.79 (br t, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 4H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 3.79 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 0.93 (br t, J=7.4 Hz, 6H)	1.81, A, 559.3	A

80		1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-([3-(2-фтор-4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-1,4-дигидропиридин-4-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.80 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.32 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 4H), 7.08 (br dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.94 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 4H), 1.10 (br t, J=7.2 Hz, 3H), 0.95 (br t, J=7.5 Hz, 7H)	1.82, A, 556.3	A
81		4'-{[1-(2,6-диэтилфенил)-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-5-ил]метил}-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.70 (br s, 1H), 7.64 - 7.45 (m, 2H), 7.35 (br d, J=7.3 Hz, 3H), 7.17 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.12 - 6.96 (m, 2H), 5.91 (br s, 1H), 3.93 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.75 (br s, 2H), 2.23 (q, J=7.2 Hz, 4H), 1.10 (br t, J=6.9 Hz, 3H), 0.97 (br t, J=7.5 Hz, 6H)	1.56, A, 584.2	A
82		4'-{[1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-5-ил]метил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 7.27 (br s, 1H), 7.22 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.09 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.22 (q, J=7.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 3H), 0.96 (t, J=7.5 Hz, 6H)	1.73, A, 587.2	A
83		1-(2,6-диэтилфенил)-5-([3-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-4-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.75 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.16 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 7.10 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 6.29 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 3.76 (br s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.23 (q, J=7.1 Hz, 4H), 2.06 (s, 3H), 0.97 (br t, J=7.3 Hz, 6H)	1.50, A, 557.2	A
84		4'-{[1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-4-оксо-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиридин-5-ил]метил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.58 (s, 1H), 7.35 (br d, J=4.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 7.02 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.28 (dt, J=13.0, 6.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.25 (q, J=7.3 Hz, 4H), 1.09 (d, J=6.4 Hz, 6H), 0.97 (t, J=7.5 Hz, 6H)	1.74, A, 598.1	A
85		1-(2,6-диэтилфенил)-5-([3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиридин-4-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 8.10 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 7.13 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 6.22 (br s, 1H), 4.28 (dt, J=13.0, 6.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.22 (q, J=7.0 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.09 (br d, J=6.4 Hz, 6H), 0.93 (br t, J=7.3 Hz, 6H)	2.11, A, 570.2	A
86		1-(2,6-диэтилфенил)-5-([2-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиридин-4-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 8.09 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 4H), 5.54 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 0.96 (t, J=7.5 Hz, 6H)	1.78, A, 542.0	A
87		1-(2,6-диэтилфенил)-5-([3-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил)-6-гидрокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиридин-4-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.74 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.45 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 7.04 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 6.29 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.29 (dt, J=13.1, 6.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.24 (q, J=7.4 Hz, 4H), 1.10 (d, J=6.7 Hz, 6H), 0.96 (t, J=7.6 Hz, 6H)	1.66, A, 568.1	A

88		1-(2,6-диэтилфенил)-5-{{[2-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-дигидропиридин-4-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.74 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.66 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (br d, J=7.3 Hz, 3H), 6.32 (t, J=6.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.26 (q, J=7.3 Hz, 4H), 0.99 (t, J=7.6 Hz, 6H)	1.35, A, 540.2	A
89		4'-{{[1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-5-ил]метил}-3',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.77 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 5H), 5.56 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.24 (q, J=7.5 Hz, 4H), 0.99 (br t, J=7.5 Hz, 6H)	1.57, A, 570.1	A
90		1-(2,6-диэтилфенил)-5-{{[3-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-[1-(2-метилггорил)-1H-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиридин-4-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.73 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.44 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 2H), 7.13 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.29 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.69 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 3.44 (br s, 3H), 2.23 (br d, J=6.7 Hz, 4H), 1.79 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 0.97 (br t, J=7.2 Hz, 6H), 0.59 (br d, J=6.1 Hz, 6H)	1.78, A, 582.0	C
91		1-(2,6-диэтилфенил)-5-{{[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-[1-(2-метилггорил)-1H-пиразол-3-ил]-1,4-дигидропиридин-4-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 8.08 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 5.97 (s, 1H), 3.76 (br s, 4H), 2.29 - 2.11 (m, 4H), 2.03 (br s, 3H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 0.93 (br t, J=7.4 Hz, 6H), 0.57 (br d, J=6.5 Hz, 6H)	2.14, A, 584.1	C
92		4'-{{[1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-2-[1-(2-метилггорил)-1H-пиразол-3-ил]-4-оксо-1,4-дигидропиридин-5-ил]метил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.73 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.13 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.00 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.69 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.16 (m, 4H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 0.98 (br t, J=7.4 Hz, 6H), 0.59 (br d, J=6.5 Hz, 6H)	1.86, A, 612.0	B
93		2-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-5-{{[3-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиридин-4-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.70 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.07 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 6.30 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.62 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.19 (q, J=7.3 Hz, 4H), 0.94 (t, J=7.6 Hz, 6H), 0.80 - 0.70 (m, 2H), 0.59 (br s, 2H)	1.62, A, 566.0	A
94		4'-{{[2-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2,6-диэтилфенил)-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-5-ил]метил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 7.72 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.07 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 6.99 (br d, J=11.7 Hz, 1H), 6.21 (br s, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 3H), 2.20 (q, J=7.3 Hz, 4H), 0.94 (br t, J=7.5 Hz, 6H), 0.75 (br d, J=6.3 Hz, 2H), 0.59 (br s, 2H)	1.72, A, 596.2	A

Пример 95.

(S)-3-(1-(2-Бутил-5-(4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)бензил)-6-гидрокси-4-оксопиримидин-1(4H)-ил)пропил)бензонитрил



Соединение 95a. Гидрохлорид этил-пентанимида.

К раствору пентаннитрила (7,11 г, 86,1 ммоль) в этаноле (60 мл) при 0°C по каплям добавляли ацетилхлорид (30,4 мл, 428 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при РТ. Содержащийся в реакционной смеси растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали с Et₂O. Образовавшуюся суспензию фильтровали и фильтрационный осадок промывали Et₂O и сушили в вакууме с получением Соединения 95a (8,21 г, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 12.36 (br s, 1H), 11.47 (br s, 1H), 4.64 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.74 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.49 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.45-1.37 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Соединение 95b. 3-Пропионилбензонитрил.

К раствору 1-(3-бромфенил)пропан-1-она (950 мг, 4,46 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли цианид меди (I) (998 мг, 11,2 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и реакционную смесь перемешивали при 165°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением 30% NH₄OH и экстрагировали EtOAc (2X). Слои EtOAc объединяли и промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-60% EtOAc в гексане, с получением Соединения 95b (400 мг, выход 56%) в виде грязно-белого твердого вещества.

MS m/z = 160.0 (M+H).

¹H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8.26 (s, 1H), 8.21 (dt, J=7.9, 1.4 Гц, 1H), 7.86 (dt, J=7.7, 1.2 Гц, 1H), 7.63 (t, J=7.8 Гц, 1H), 3.04 (q, J=7.2 Гц, 2H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Соединение 95c. (S)-N-((S)-1-(3-Цианофенил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфамид.

К раствору Соединения 95b (400 мг, 2,51 ммоль) в THF (10 мл) добавляли этоксид титана(IV) (1.15 г, 5,03 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (335 мг, 2,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до -48°C и по каплям добавляли в раствор при -48°C борогидрида натрия (380 мг, 10,1 ммоль) в THF (4 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до РТ в течение 3 ч и затем осторожно гасили путем добавления MeOH. При быстром перемешивании реакционную смесь заливали в равный объем рассола, образовавшуюся суспензию фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали EtOAc. Двухфазный фильтрат разделяли и органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане с получением Соединения 95c (450 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z = 265.1 (M+H).

^1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 7.57-7.65 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 3.32-3.54 (m, 1H), 1.74-2.12 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 0.85 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

Соединение 95d. (S)-3-(1-Аминопропил)бензонитрил.

К раствору Соединения 95с (450 мг, 1,70 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (0,85 мл, 3,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Соединения 95d (335 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z = 161.0 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7.82-7.88 (m, 2H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 4.20-4.34 (m, 1H), 1.95-2.13 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

Соединение 95e. (S)-N-(1-(3-Цианофенил)пропил)пентанимидаид.

К раствору Соединения 95d (1,61 г, 8,19 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Соединение 95a (2,44 г, 14,2 ммоль) и DIEA (4,23 г, 32,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Phen Luna AXIA C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; 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 за 10 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В; скорость потока: 40 мл/мин. Фракции, содержащие соединение 95e, объединяли, концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM и 1N NaOH. Соединение 95e экстрагировали DCM (2×), органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (1,4 г, выход 70%).

MS m/z = 244.2 (M+H).

^1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 7.61-7.63 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 2.24 (t, $J=7.8$ Гц, 2H), 1.66-1.86 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.23-1.44 (m, 2H), 0.87-0.97 (m, 6H), 0.01-0.03 (m, 1H).

Соединение 95f. Диэтил 2-(4-бромбензил)малонат-3-пропионилбензонитрил.

К суспензии 60% NaH (699 мг, 17,5 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли диэтилмалонат (2,0 г, 13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор 1-бром-4-(бромметил)бензола (3,13 г, 12,5 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться и перемешивали в течение 14 ч при RT. Реакционную смесь гасили путем добавления EtOH, фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гексане с получением Соединения 95f (1,35 г, выход 33%) в виде бесцветного масла.

MS m/z = 329.0 (M+H).

^1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 7.38-7.52 (m, 2H), 7.07-7.20 (m, 2H), 4.09-4.37 (m, 4H), 3.59 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 3.16 (d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Гц, 6H), -0.01-0.05 (m, 1H).

Соединение 95g. 2-(4-Бромбензил)малоновая кислота.

К раствору Соединения 95f (500 мг, 1,52 ммоль) в смеси EtOH (2,5 мл) и воды (1,25 мл) добавляли KOH (298 мг, 5,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 14 ч. Реакционную смесь подкисляли 3N HCl и продукт экстрагировали Et_2O (3X). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением Соединения 95g (420 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z = 272.9 (M+H).

^1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 7.42-7.47 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 2H), 3.76 (t, $J=7.4$ Гц, 1H), 3.28 (d, $J=7.4$ Гц, 2H).

Соединение 95h. 2-(4-Бромбензил)малонил дихлорид.

К раствору Соединения 95g (802 мг, 2,94 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли 2M оксалилхлорид в DCM (2,94 мл, 5,87 ммоль) и DMF (3 капли). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Реакционную смесь использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Соединение 95i. (S)-3-(1-(5-(4-Бромбензил)-2-бутил-6-гидрокси-4-оксопиримидин-1(4H)-ил)пропил)бензонитрил.

К Соединению 95h (911 мг, 2,94 ммоль) добавляли раствор Соединения 38e (550 мг, 2,26 ммоль) в DCM (8 мл) и TEA (915 мг, 904 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-60% EtOAc в гексане с получением Соединения 95i (501 мг, выход 46%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

MS m/z = 480.2 (M+H).

^1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 7.62 (br s, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 4.84-4.96 (m, 1H), 3.73 (br s, 2H), 2.21-2.35 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.02

(t, J=6.9 Гц, 3H), 0.91-0.97 (m, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ сАМР АРJ человека: В.

Пример 95.

(S)-3-(1-(2-Бутил-5-(4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)бензил)-6-гидрокси-4-оксопиримидин-1(4H)-ил)пропил)бензонитрил.

В 5 мл емкость для микроволновой печи вносили Соединение 95i (30,1 мг, 0,0620 ммоль), (6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (29,1 мг, 0,187 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (5 мг, 0,006 ммоль), 1,5 М Na₂CO₃ (0,125 мл, 0,187 ммоль) и THF (1 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном и перемешивали при 110°C под воздействием микроволнового облучения в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода, содержащая 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода, содержащая 10 mM ацетат аммония; градиент: 30-70% В за 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие Соединение 95, объединяли и сушили на роторном испарителе (13,9 мг, выход 43%), с получением Соединения 95 в виде белого твердого вещества.

Расчетная чистота по данным анализа LCMS составила 99,2%, метод В HPLC, RT=2,03 мин, MS m/z = 511.2 (M+H).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7.70-7.80 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.14-7.35 (m, 4H), 6.98-7.08 (m, 1H), 5.23-5.59 (m, 1H), 3.38 (br s, 2H), 2.77-2.96 (m, 2H), 2.28-2.48 (m, 5H), 1.57-1.72 (m, 2H), 1.31-1.47 (m, 2H), 0.79-1.01 (m, 6H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ сАМР АРJ человека: А.

Соединения по примерам 96-136 получали согласно общей методике, описанной в примере 95.

№ примера	Структура	Название	ЯМР	R _d (мин) метод М+Н	Диапазон эфф. конц. сАМР АРJ
96		3-[(1S)-1-(2-бутил-6-гидрокси-5-[[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.42 (br s, 1H), 7.63-7.77 (m, 2H), 7.55 (br s, 2H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 3H), 5.36-5.47 (m, 1H), 3.81-3.98 (m, 2H), 2.76-2.93 (m, 2H), 2.53-2.56 (m, 5H), 2.33-2.47 (m, 5H), 1.53-1.71 (m, 2H), 1.28-1.50 (m, 2H), 0.85 (s, 6H)	1.77, А, 493.0	А
97		3-[(1S)-1-(2-бутил-5-[[4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]метил]-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.48 (br s, 1H), 8.17-8.26 (m, 1H), 7.69-7.77 (m, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.16-7.31 (m, 4H), 5.30-5.57 (m, 1H), 3.80-3.96 (m, 2H), 2.79-2.93 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.34-1.43 (m, 2H), 0.80-0.93 (m, 6H)	1.91, А, 497.0	А
98		3-[(1S)-1-(2-бутил-6-гидрокси-5-[[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.47 (s, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 7.62-7.75 (m, 2H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.13-7.30 (m, 5H), 5.18-5.66 (m, 1H), 3.44-3.66 (m, 2H), 2.74-2.92 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 5H), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.28-1.46 (m, 2H), 0.76-0.95 (m, 6H)	1.78, А, 493.2	А

99		3-[(1S)-1-(2-бутил-5-{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.93-8.19 (m, 1H), 7.63-7.78 (m, 2H), 7.47-7.62 (m, 2H), 7.14-7.32 (m, 5H), 5.27-5.59 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 2H), 2.76-2.97 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 5H), 1.54-1.74 (m, 2H), 1.29-1.46 (m, 2H), 0.73-0.96 (m, 6H)	1.98, A, 511.3	A
100		3-[(1S)-1-(2-бутил-5-{[4-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.81-7.90 (m, 1H), 7.62-7.75 (m, 2H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.29-7.40 (m, 1H), 7.15-7.28 (m, 3H), 6.43-6.57 (m, 1H), 5.28-5.50 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 2H), 2.75-2.94 (m, 2H), 1.96-2.21 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.30-1.43 (m, 2H), 0.72-0.97 (m, 6H)	1.77, A, 529.2	A
101		3-[(1S)-1-(2-бутил-5-{[4-(4-циклопропилфенил)метил]-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.67-7.75 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.48-7.61 (m, 1H), 6.78-7.02 (m, 5H), 5.31-5.55 (m, 1H), 3.79-3.96 (m, 2H), 2.75-2.89 (m, 2H), 2.33-2.45 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.52-1.71 (m, 2H), 1.28-1.43 (m, 2H), 0.87 (br d, J=6.5 Hz, 4H), 0.79-0.85 (m, 6H)	2.04 min, A, 442.3	A
102		3-[(1S)-1-(2-бутил-5-{[4-(4-циклопропилфенил)метил]-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-1-ил)пропил]бензонитрил	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.65-7.77 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 1H), 7.12-7.25 (m, 1H), 6.96-7.11 (m, 1H), 6.29-6.39 (m, 1H), 6.27-6.40 (m, 1H), 6.20 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 5.22-5.57 (m, 1H), 3.25-3.38 (m, 2H), 2.73-2.91 (m, 2H), 2.26-2.42 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.58-1.74 (m, 2H), 1.30-1.44 (m, 2H), 0.86-0.93 (m, 4H), 0.78-0.86 (m, 6H)	2.09, A, 442.0	B
103		2-бутил-5-{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-1-[(1S)-1-(3-фторфенил)пропил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.93-8.21 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H), 5.15-5.52 (m, 1H), 3.41-3.65 (m, 2H), 2.66-3.00 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 5H), 1.46-1.76 (m, 2H), 1.25-1.45 (m, 2H), 0.77-0.91 (m, 6H)	2.14, A, 504.0	A
104		2-бутил-5-{[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-1-[(1S)-1-(3-фторфенил)пропил]-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.75 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.33-7.46 (m, 2H), 7.15-7.32 (m, 3H), 7.06-7.16 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 5.20-5.58 (m, 1H), 3.38-3.65 (m, 2H), 2.67-2.96 (m, 2H), 2.27-2.45 (m, 5H), 1.46-1.73 (m, 2H), 1.22-1.47 (m, 2H), 0.73-0.97 (m, 6H)	2.10, A, 504.3	A
105		2-бутил-1-[(1S)-1-(3-фторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.28-8.52 (m, 1H), 7.56 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.15-7.49 (m, 6H), 6.96-7.13 (m, 3H), 5.20-5.60 (m, 1H), 3.45-3.74 (m, 2H), 2.71-3.00 (m, 2H), 2.40 (s, 5H), 1.48-1.76 (m, 2H), 1.21-1.50 (m, 2H), 0.80-0.89 (m, 6H)	1.94, A, 486.3	A

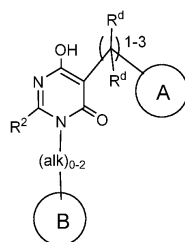
106		2-бутил-1-[(1S)-1-(3-фторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-[[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.26-8.59 (m, 2H), 7.15-7.47 (m, 6H), 6.96-7.14 (m, 3H), 5.26-5.47 (m, 1H), 3.83-3.97 (m, 2H), 2.73-2.93 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 5H), 1.49-1.75 (m, 2H), 1.28-1.50 (m, 2H), 0.77-0.92 (m, 6H)	1.93, A, 486.2	A
107		2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил]-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.60-7.76 (m, 1H), 7.07-7.33 (m, 4H), 6.93-7.05 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 2H), 5.15-5.55 (m, 1H), 3.34-3.48 (m, 2H), 2.73-3.03 (m, 2H), 2.29 (s, 5H), 1.39-1.63 (m, 2H), 0.78 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.26-0.45 (m, 2H), 0.10-0.27 (m, 1H), -0.10-0.10 (m, 2H)	2.25, A, 534.0	A
108		2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.02-8.11 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 6.92-7.05 (m, 2H), 5.19-5.37 (m, 1H), 4.51-4.66 (m, 2H), 4.28-4.47 (m, 2H), 3.47-3.68 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.98-1.16 (m, 6H), 0.85 (br t, J=7.2 Hz, 3H)	2.16, A, 538.0	A
109		2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-[[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.31-8.43 (m, 1H), 7.38-7.55 (m, 1H), 7.07-7.33 (m, 4H), 6.97-7.07 (m, 1H), 6.74-6.91 (m, 3H), 5.09-5.49 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.73-2.96 (m, 2H), 2.20-2.39 (m, 5H), 1.35-1.65 (m, 2H), 0.77 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.26-0.44 (m, 2H), 0.08-0.26 (m, 1H), -0.10-0.07 (m, 2H)	2.04, A, 516.2	A
110		2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-[[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.29-8.48 (m, 2H), 6.96-7.37 (m, 5H), 6.78-6.91 (m, 3H), 5.21-5.51 (m, 1H), 3.45-3.69 (m, 2H), 2.72-2.93 (m, 2H), 2.21-2.41 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 3H), 1.35-1.64 (m, 2H), 0.77 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.27-0.40 (m, 2H), 0.11-0.25 (m, 1H), -0.13-0.08 (m, 2H)	1.99, A, 516.3	A
111		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-[[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.54-8.63 (m, 1H), 7.85-7.96 (m, 1H), 7.56 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 5.25-5.45 (m, 1H), 4.33-4.74 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.38-3.51 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 5H), 1.02-1.14 (m, 6H), 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H)	2.00, A, 520.0	A
112		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил]-6-гидрокси-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.70-7.78 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 6.94-7.12 (m, 5H), 5.13-5.46 (m, 1H), 4.31-4.64 (m, 2H), 3.52-3.67 (m, 2H), 3.33-3.52 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.31-2.36 (m, 3H), 1.01-1.14 (m, 6H), 0.78-0.92 (m, 3H)	2.10, A, 538.0	A
113		2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-[[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил]-6-гидрокси-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.96-8.06 (m, 1H), 6.99-7.35 (m, 6H), 6.78-6.93 (m, 2H), 5.15-5.51 (m, 1H), 3.55 (br s, 2H), 2.71-2.95 (m, 2H), 2.14-2.41 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 3H), 1.36-1.64 (m, 2H), 0.78 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.09-0.41 (m, 3H), -0.19-0.08 (m, 2H)	2.20, A, 534.1	A
114		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-[[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.20-7.35 (m, 4H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.02-7.10 (m, 3H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.21-5.48 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.77-3.02 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.07 (br s, 6H), 0.85 (br t, J=7.0 Hz, 3H)	2.00, A, 520.0	A
115		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропил]-6-гидрокси-5-[[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил]-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропириимидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.42 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 7.54 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 4H), 7.10-7.17 (m, 1H), 4.92 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.48-4.66 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.20 (br d, J=5.8 Hz, 6H), 1.00 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 0.94 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 0.82 (br d, J=6.4 Hz, 3H)	2.13, A, 534.3	A
116		4'-([1-(1S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропил]-6-гидрокси-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропириимидин-5-ил)метил]-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.70 (br s, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.30 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 7.06-7.18 (m, 3H), 4.91 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 4.46-4.69 (m, 2H), 3.74-3.96 (m, 2H), 3.55 (br s, 1H), 1.15-1.24 (m, 6H), 1.00 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 0.94 (br d, J=5.2 Hz, 3H), 0.84 (br d, J=5.4 Hz, 3H)	2.13, A, 579.9	A

117		4'-{[2-(2-циклопропилэтил)-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропил]-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-ил]метил}-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.66 (br s, 1H), 7.18-7.31 (m, 5H), 7.13 (br d, J=7.1 Hz, 3H), 7.03 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 6.93 (br s, 1H), 4.79 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 3.04-3.15 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 2H), 1.46-1.63 (m, 2H), 0.99-1.12 (m, 1H), 0.85 (br d, J=5.6 Hz, 3H), 0.72 (br d, J=5.7 Hz, 3H), 0.23-0.38 (m, 2H), 0.07-0.22 (m, 1H), -0.12-0.05 (m, 2H)	2.05, A, 576.1	A
118		5-{[3-фтор-4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 MHz, DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.07 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 6H), 7.07 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 6.91 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.55 (m, 3H), 2.62 - 2.44 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 0.84 (br t, J=7.3 Hz, 3H)	2.28, A, 545.1	A
119		5-{[3-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (500 MHz, DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.73 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 5H), 6.99 - 6.84 (m, 3H), 6.28 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.86 (br t, J=7.2 Hz, 3H)	1.88, A, 560.2	A
120		2',4-дифтор-4'-{[6-гидрокси-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-оксо-1-[(1S)-1-фенилпропил]-1,4-дигидропиримидин-5-ил]метил}-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	¹ H ЯМР (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.68 (br d, J=15.9 Hz, 2H), 7.34 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.29 (br s, 3H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 6.88 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 2.65 - 2.46 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 0.88 (br t, J=7.2 Hz, 3H)	2.06, B, 570.9 (M-H)	A
121		3-фтор-5-{[1(1S)-1-(6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-4-оксо-2-[(пропан-2-илокси)метил]-1,4-дигидропиримидин-1-ил)-2-метилпропил]-бензонитрил}	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.92-7.97 (m, 1H), 7.75 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43-7.65 (m, 2H), 7.15-7.37 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 4.97 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.50-4.74 (m, 2H), 3.81-3.94 (m, 1H), 3.54 (br s, 2H), 2.46-2.50 (m, 3H), 1.21 (br t, J=6.1 Hz, 6H), 1.00 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 0.94 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 0.83 (br d, J=6.1 Hz, 3H)	1.65, B, 541.1	B
122		1-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метоксиэтил]-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-{[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.68 (br s, 1H), 8.59-8.65 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 4H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.89-6.95 (m, 2H), 5.45-5.85 (m, 1H), 4.30-4.36 (m, 2H), 4.03-4.16 (m, 2H), 3.58-3.73 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.47-2.51 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.04 (br t, J=6.9 Hz, 3H)	1.98, A, 522.0	A
123		1-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метоксиэтил]-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.57-8.67 (m, 1H), 7.89-8.02 (m, 1H), 7.52-7.69 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.94 (br d, J=7.4 Hz, 2H), 5.60 (br s, 1H), 4.37-4.70 (m, 2H), 4.07-4.36 (m, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.44-2.51 (m, 3H), 1.05 (br t, J=6.6 Hz, 3H)	1.57, A, 522.1	A
124		1-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метоксиэтил]-2-(этоксиметил)-5-{[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.73 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 4H), 7.06-7.16 (m, 1H), 7.02 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 6.92 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 5.59 (br s, 1H), 4.36-4.68 (m, 2H), 4.02-4.35 (m, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.04 (t, J=6.9 Hz, 3H)	2.16, A, 540.2	A
125		1-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метоксиэтил]-2-(этоксиметил)-5-{[4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.44 (br s, 1H), 8.19 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.22 (br d, J=7.9 Hz, 3H), 7.08 (br t, J=9.0 Hz, 1H), 6.90 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 5.58 (br s, 1H), 4.29-4.39 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 4H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.03 (br t, J=6.9 Hz, 3H)	1.71, A, 526.2	B
126		1-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метоксиэтил]-2-(этоксиметил)-5-{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.05 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 2H), 7.13-7.24 (m, 3H), 6.98-7.11 (m, 1H), 6.89 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 5.44 (br s, 1H), 4.25-4.39 (m, 2H), 3.95-4.09 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.54-2.56 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.02 (br t, J=6.6 Hz, 3H)	1.82, A, 540.2	A

127		2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{{[3-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}}-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.46 (br s, 1H), 8.38-8.43 (m, 1H), 6.94-7.48 (m, 6H), 6.84-6.91 (m, 2H), 5.15-5.55 (m, 1H), 3.53 (br s, 2H), 2.48-2.50 (m, 3H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.27-1.42 (m, 2H), 0.72-0.90 (m, 6H)	1.97, A, 503.9	B
128		2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-{{[3-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.06 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 6.97-7.47 (m, 6H), 6.87 (br s, 2H), 5.34 (br s, 1H), 3.49-3.58 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.06 (br s, 3H), 1.56-1.73 (m, 2H), 1.35 (br s, 2H), 1.17-1.29 (m, 2H), 0.72-0.91 (m, 6H)	2.21, A, 522.2	B
129		2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-5-{{[3-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}}-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.36-8.40 (m, 1H), 7.43-7.54 (m, 1H), 6.89-7.40 (m, 6H), 6.80 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 5.15-5.44 (m, 1H), 3.45-3.79 (m, 2H), 2.44 (br s, 2H), 2.30 (br s, 3H), 1.44-1.62 (m, 2H), 1.25-1.43 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 2H), 0.71-0.83 (m, 6H)	2.00, A, 504.0	B
130		2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-{{[3-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.62-7.72 (m, 1H), 6.94-7.43 (m, 7H), 6.85 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 5.34 (br s, 1H), 3.61-3.69 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 2H), 2.25 (br s, 3H), 1.44-1.66 (m, 2H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.15-1.27 (m, 2H), 0.64-0.97 (m, 6H)	2.20, A, 522.3	A
131		3'-({2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-ил}метил)-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.70 (br s, 1H), 6.98-7.40 (m, 8H), 6.85-6.92 (m, 1H), 5.15-5.49 (m, 1H), 3.61 (br s, 2H), 2.63-2.93 (m, 2H), 2.29-2.47 (m, 2H), 1.46-1.67 (m, 2H), 1.26-1.42 (m, 2H), 0.69-0.95 (m, 6H)	1.89, A, 550.2	B
132		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-{{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.05 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.18 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 5.98-6.18 (m, 1H), 4.16 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.53-3.67 (m, 2H), 2.19-2.35 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.75 (br t, J=7.2 Hz, 3H)	2.11, A, 560.3	A
133		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-{{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}}-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.40 (br d, J=3.2 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.55 (br d, J=7.4 Hz, 2H), 7.24-7.41 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 4H), 7.04 (br t, J=8.3 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.98-6.16 (m, 1H), 4.12-4.28 (m, 2H), 3.50-3.69 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (dt, J=13.8, 6.8 Hz, 2H), 1.33 (br t, J=7.2 Hz, 3H), 0.75 (br t, J=7.2 Hz, 3H)	2.09, A, 542.4	A
134		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-{{[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 7.89 (br s, 1H), 7.74 (br t, J=8.0 Hz, 1H), 7.17-7.30 (m, 4H), 6.92-7.12 (m, 4H), 6.69 (br s, 1H), 5.95-6.15 (m, 1H), 4.08-4.28 (m, 2H), 3.77-3.96 (m, 2H), 2.31-2.47 (m, 3H), 1.76-1.97 (m, 2H), 1.26-1.42 (m, 3H), 0.70-0.83 (m, 3H)	2.08, A, 560.3	A
135		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-{{[4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]метил}}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.45 (s, 1H), 8.12-8.27 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.04 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 6.69 (br s, 1H), 5.98-6.08 (m, 1H), 4.16 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.26 (dt, J=13.7, 6.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.93, A, 546.4	A
136		1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-{{[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}}-1,4-дигидропиримидин-4-он	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) Сдвиг: 8.32-8.55 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.11-7.39 (m, 5H), 7.00-7.12 (m, 1H), 6.82-7.00 (m, 2H), 6.61 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.07-4.28 (m, 2H), 3.57 (br s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.16-2.30 (m, 2H), 1.27-1.42 (m, 3H), 0.69-0.89 (m, 3H)	1.89, A, 540.1	A

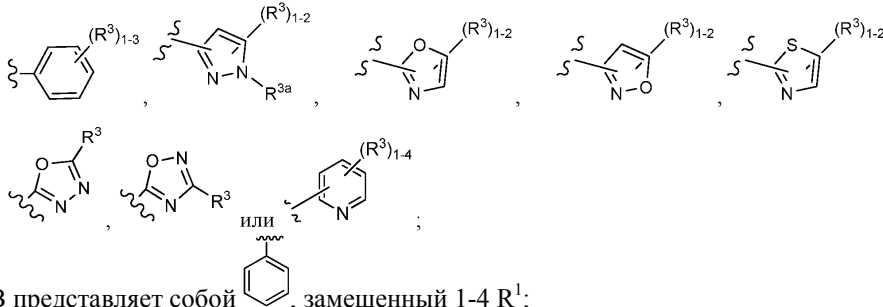
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где alk представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный R⁴; кольцо А независимо выбрано из



кольцо В представляет собой , замещенный 1-4 R¹;

R^1 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$,

R² независимо выбран из C₂₋₅-алкила, замещенного 0-3 R^e; C₆₋₁₀-арила, замещенного 1-3 R^e, гетероциклила, замещенного 0-3 R^e, и C₃₋₆-циклоалкила при условии что, когда R² представляет собой C₁₋₅-алкил, атом углерода и группы, присоединенные к нему, за исключением одной, присоединенной к пиримидиновому кольцу, могут быть заменены на O, N и S;

R^3 независимо выбран из H, галогена, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pR^c$, C_{6-10} арила, замещенного 0-3 R^e , $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHC(=O)R^b$, C_{1-5} алкила, замещенного 0-3 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбозиклила, замещенного 0-3 R^e , и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила, замещенного 0-3 R^e ;

R^{3a} независимо выбран из H , C_{1-4} алкила, $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ арила, замещенного 0-3 R^e ,

R^4 независимо выбран из CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ и CH_2OCH_3 ;

R^a независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, замещенного 0-5 R^c, и -(CH₂)_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 независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, замещенного 0-5 R^e ;

R^c независимо выбран из C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^e ;

 R^d выбран из H ;

R^c независимо выбран из C₁₋₆-алкила (необязательно замещенного галогеном), -(CH₂)_n-C₃₋₆-циклоалкила, -(CH₂)_n-C₆-арила, -(CH₂)_n-гетероарила, F, Cl, Br, =O, -(CH₂)_nOR^f;

R^f независимо выбран из H, C₁₋₅алкила (необязательно замещенного галогеном и OH), C₃₋₆циклоалкила и фенила;

n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

r независимо выбран из 0, 1 и 2,

причем "гетероцикл" означает устойчивое 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и

причем "гетероарил" означает 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое включает один или два атома азота.

2. Соединение или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:

3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{[4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (1),

2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-[(4-метоксифенил)метил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (2),

2-бутил-6-гидрокси-3-(2-метоксифенил)-5-[(4-метоксифенил)метил]-3,4-дигидропиримидин-4-она (3),

2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (4),

2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{[4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]метил}-3,4-

дигидропиримидин-4-она (5),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-{{2-фтор-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил}метил}-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (6),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{4-метансульфонилфенил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (7),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{5-метил-1,2-оксазол-3-ил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (8),
 N-(4-{{2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил}метил}-фенил)ацетамида (9),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (10),
 2-бутил-5-{{2-(4-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-ил}метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (11),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (12),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-5-{{3-фтор-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил}метил}-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (13),
 2-бутил-5-{{6-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил}метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (14),
 4-{{2-бутил-1-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил}метил}-N-этилбензамида (15),
 N-(4-{{1-(2,6-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-(3-метилбутил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил}метил}фенил)ацетамида (16),
 3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{{4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (17),
 5-{{2-(4-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-ил}метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-3,4-дигидропиримидин-4-она (18),
 5-бензил-2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-он (19),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (20),
 3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{{5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (21),
 2-бутил-5-{{2-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил}метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (22),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{2-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-4-ил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (23),
 2-бутил-5-{{1-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-3-ил}метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (24),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{1-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (25),
 2-бутил-5-{{2-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-5-ил}метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (26),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{4-(1Н-пиразол-1-илметил)фенил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (27),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (28),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{6-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (29),
 5-{{1-(бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил}-2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (30),
 5-{{1-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-3-ил}метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (31),
 3-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-5-{{4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (32),
 5-{{2-(4-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-ил}метил}-3-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-6-гидрокси-3,4-дигидропиримидин-4-она (33),
 3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-2-(3-метилбутил)-5-{{4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (34),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (35),
 2-бутил-3-(2,6-диметоксифенил)-6-гидрокси-5-{{4-(морфолин-4-ил)фенил}метил}-3,4-дигидропиримидин-4-она (36),

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-5-{[3-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (130),

3'-({2-бутил-1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-ил}метил)-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (131),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-{[4-(2-фтор-3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (132),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-{[4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-она (133),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-{[4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (134),

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-5-{[4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]метил}-6-гидрокси-1,4-дигидропиримидин-4-она (135) и

1-[(1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил]-2-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-6-гидрокси-5-{[4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]метил}-1,4-дигидропиримидин-4-она (136).

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

4. Применение соединения по любому из пп.1, 2 или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Применение по п.4, отличающееся тем, что указанные сердечно-сосудистые заболевания представляют собой коронарную болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность при сахарном диабете, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, дисфункцию левого желудочка, дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда, гипертрофию сердца, ремоделирование миокарда, ремоделирование миокарда после инфаркта или после операции на сердце и заболевания клапанов сердца.

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

7. Применение по п.6, отличающееся тем, что указанные сердечно-сосудистые заболевания представляют собой коронарную болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность при сахарном диабете, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, дисфункцию левого желудочка, дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда, гипертрофию сердца, ремоделирование миокарда, ремоделирование миокарда после инфаркта или после операции на сердце и заболевания клапанов сердца.

