

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191711** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.04

(51) Int. Cl. *C07D 239/52* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.12.13

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДОНА В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ
ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ АГЕНТОВ ПРОТИВ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК**

(31) 62/781,356

(72) Изобретатель:

(32) 2018.12.18

Конверсо Антонелла, Эль Марроуни

(33) US

Абделлатиф, Форстер Эшли, Фри

(86) PCT/US2019/066125

Джессика Л., Хантер Дэвид Н.,

(87) WO 2020/131597 2020.06.25

Кудук Скотт Д., Митчелл Хелен Дж.,

(71) Заявитель:

Нантермет Филиппе, Ша Дэю, Шайп

МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)

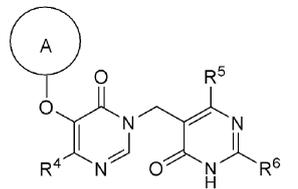
Уильям Дэниэл, Ван Чэн, Ван Денин

(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к производным пиримидона формулы I



и их применению для селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности по отношению к неинфицированным ВИЧ клеткам, а также для лечения или профилактики инфекции ВИЧ, или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или СПИД-ассоциированного комплекса (ARC).

A1

202191711

202191711

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569188EA/018

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДОНА В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ АГЕНТОВ ПРОТИВ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV) является возбудителем синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД, AIDS). При отсутствии подавления вируса люди, инфицированные ВИЧ, демонстрируют тяжелый иммунодефицит, что делает их очень восприимчивыми к вялотекущим и, в конечном итоге, смертельным условно-патогенным инфекциям. Доступны несколько клинически одобренных антиретровирусных препаратов, которые демонстрируют снижение вирусной нагрузки на несколько логарифмов. Пациенты, проходящие лечение, подвергаются риску приобретения вирусом мутаций, которые делают вирус в их организме устойчивым к доступным методам лечения, и при отмене терапии наблюдается быстрое возобновление вирусемии, что указывает на то, что текущие схемы лечения не обеспечивают эффективного лечения.

ВИЧ - это ретровирус, жизненный цикл которого включает обратную транскрипцию вирусного РНК-генома в ДНК с помощью фермента, известного как обратная транскриптаза, и последующую интеграцию копии ДНК в хромосомную ДНК хозяина с помощью кодируемой вирусом интегразы. Вирусная РНК транскрибируется, а вирусные белки транслируются с использованием клеточного аппарата хозяина в сочетании с вирусными дополнительными белками. Многие вирусные белки содержатся внутри GAG и GAG-POL белков, содержащих структурные белки GAG и GAG-POL, в результате сдвига рамки считывания вблизи карбокси-конца GAG, и включают вирусные ферменты, такие как протеаза (PR), обратная транскриптаза (RT) и интегразы (IN), в дополнение к структурным белкам. GAG и GAG-POL расщепляются на отдельные белки в процессе созревания, которое происходит во время отделения вирионов от инфицированной клетки. В это время GAG-POL димеризуется, и димерная PR вируса внутри димера GAG-POL образует активный фермент, который может сам расщепляться из полипротеина и катализировать дальнейшее расщепление с образованием других вирусных ферментов и структурных белков.

Доступные антиретровирусные лекарственные средства действуют путем блокирования вируса на разных стадиях жизненного цикла вируса. Например, ингибиторы обратной транскриптазы нацелены на обратную транскриптазу вируса и предотвращают копирование РНК-генома в ДНК, ингибиторы интегразы блокируют способность скопированной ДНК интегрироваться в клетку-хозяин, а ингибиторы протеаз предотвращают созревание вируса, так что вирионы, образующиеся из клетки, обработанные ингибиторами протеаз, являются незрелыми и неинфекционными. После того, как произошла интеграция, клетка инфицируется до тех пор, пока она не погибнет в результате нормального пути гибели клеток, ускоренной гибели из-за вирусных факторов

или до тех пор, пока она не станет мишенью для иммунной системы. Хотя ожидается, что большинство инфицированных клеток погибнет в течение ~2 дней после заражения, быстрое возобновление вирусемии после прекращения лечения является показателем того, что инфицированные клетки остаются даже после многих лет лечения (см., например, J.V. Dinoso et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2009, 106(23): 9403-9408). Таким образом, новые методы лечения, которые могут селективно уничтожать ВИЧ-инфицированные клетки, предоставят новые варианты лечения инфекции ВИЧ. Лечение соединениями, которые могут ускорять гибель ВИЧ-инфицированных клеток и уменьшать общее количество инфицированных вирусом клеток, которые сохраняются у пациентов, имеет важное значение для уменьшения низкоуровневой вирусемии у пациентов с подавленным иммунитетом, а также может играть важную роль в стратегии лечения ВИЧ.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к производным пиримидона и их применению в качестве активатора нацеливания на ВИЧ и уничтожения клеток, которые ускоряют гибель клеток, экспрессирующих GAG-POL ВИЧ, без сопутствующей цитотоксичности в отношении ВИЧ-наивных (неинфицированных) клеток. Соответственно, соединения, описанные здесь, являются полезными для лечения или профилактики инфекции ВИЧ, или для лечения, профилактики или задержки начала прогрессирования СПИДа или СПИД-ассоциированного комплекса (ARC). Кроме того, эти соединения полезны для селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, у субъекта, инфицированного ВИЧ. Также предлагаются композиции, включающие соединения по изобретению, и способы применения с использованием соединений по изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

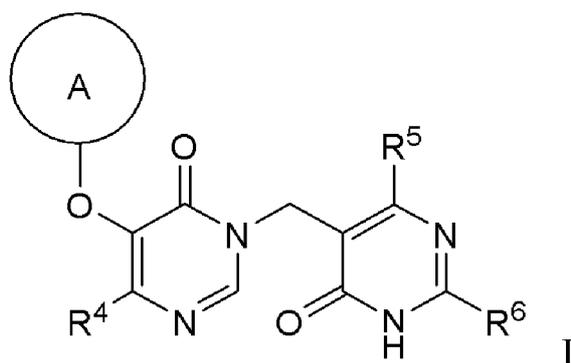
Настоящее изобретение относится к соединениям, представляющим собой производные пиримидона, и их применению для ускорения гибели клеток, экспрессирующих GAG-POL ВИЧ, без сопутствующей цитотоксичности по отношению к не инфицированным ВИЧ клеткам. В отсутствие соединений, таких как соединения по изобретению, активация протеазы (PR) происходит во время созревания вируса, и концентрация зрелой PR в цитоплазме ограничена. Напротив, соединения по изобретению промотируют желаемый фенотип путем катализа димеризации GAG-POL внутри инфицированной клетки посредством связывания с сайтом связывания незрелой RT и иницирования преждевременной активации фермента PR ВИЧ внутри инфицированной клетки перед выходом из нее вируса. В результате PR расщепляет внутри клетки субстраты хозяина, приводя к цитотоксичности и гибели клеток. Этот эффект может быть блокирован в присутствии ингибитора протеазы ВИЧ, такого как индинавир или дарунавир, что показывает роль протеазы ВИЧ в этом процессе.

Соединения, описанные здесь, также обладают активностью в качестве нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NNRTI) вследствие гомологии между зрелым и незрелым RT-карманом ВИЧ, что позволяет соединениям по

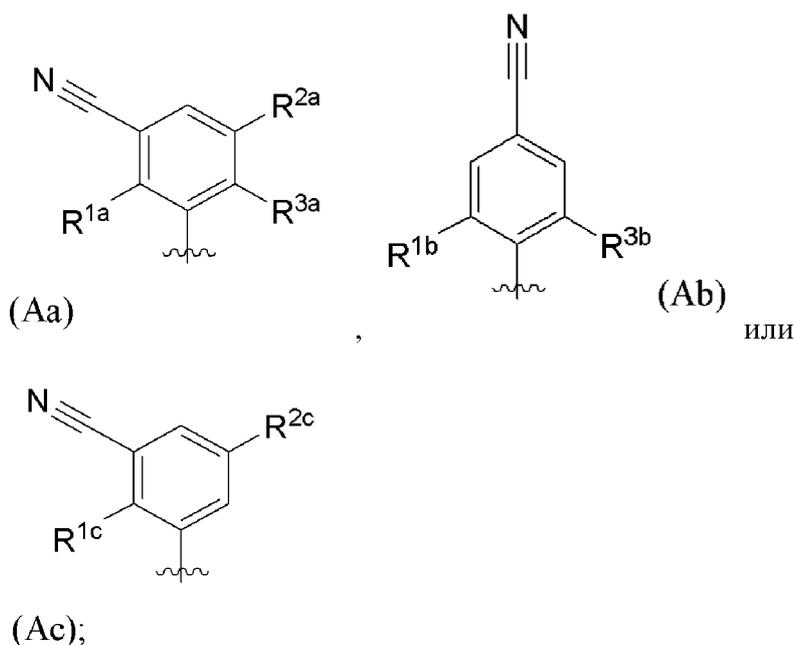
изобретению связываться со зрелым гидрофобным карманом вблизи активного сайта вирусного фермента ОТ. Связывание со зрелой ОТ приводит к ингибированию ферментативной активности и продуцированию ДНК провируса, что предотвращает инфицирование наивных CD4⁺ Т-клеток.

Ранее были описаны эффекты действия NNRTI на димеризацию РТ и GAG-POL (Tachedjian et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001, 98(13):7188; Tachedjian et al. FEBS Lett. 2005, 579:379; Figueiredo et al. PLOS Path. 2006, 2(11):1051; Sudo et al. J. Virol. 2013, 87(6):3348). Jochmans et al. впервые сообщили о селективном уничтожении ВИЧ-инфицированных клеток в результате усиленной димеризации (Jochmans et al. Retrovirology 2010, 7:89). Авторы получили данные, показывающие эти эффекты в хронически инфицированных клетках МТ-4, РВМС и CD4⁺ клетках. Основываясь на эффективности протестированных молекул, они пришли к выводу, что «эти данные представляют собой доказательство концепции направленного лекарственного действия для уничтожения клеток, продуцирующих ВИЧ. Хотя сами по себе NNRTI могут быть недостаточно эффективными для терапевтического применения, результаты служат основой для разработки лекарств, использующих этот механизм действия». Совсем недавно Zerbato et al. (Zerbato et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2017, 61(3)) измерили активность NNRTI в первичной клеточной модели латентного периода ВИЧ. Они показали значительное сокращение продукции вируса для некоторых NNRTI, по сравнению с другими классами антиретровирусных препаратов, и пришли к выводу, что это происходит из-за способности этих соединений уничтожать клетки, экспрессирующие белки GAG-POL ВИЧ. Совсем недавно Trinité et al. (Trinité et al., Retrovirology, 2019, 16(17)) документально подтвердили, как NNRTI-индуцированная активация PR запускает апоптотическую гибель продуктивных ВИЧ-инфицированных покоящихся или активированных Т-клеток.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, где:
кольцо А выбрано из:



R^{1a} представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-7 атомами F; $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-7 атомами F; или $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$ или $-C_{3-6}$ циклоалкил;

R^{2a} представляет собой $-H$, галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

R^{3a} представляет собой $-H$ или галоген;

при условии, что оба R^{2a} и R^{3a} не являются $-H$;

R^{1b} представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

R^{3b} представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

R^{1c} представляет собой $-H$, галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

R^{2c} представляет собой $-H$, галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил, или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

при условии, что один R^{1c} или R^{2c} представляет собой $-H$, а другой не является $-H$;

R^4 представляет собой галоген или $-C_{1-6}$ алкил, замещенный 1-8 атомами F;

R^5 представляет собой $-H$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-7 атомами F;

R^6 представляет собой -H, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{2-4}$ алкенил, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{3-6} циклоалкил, -пиразолил, незамещенный или замещенный C_{1-3} алкилом, или $-C_{1-4}$ алкил, замещенный R^7 ; и

R^7 представляет собой -OH, $-OC_{1-3}$ алкил, $-C(O)OC_{1-3}$ алкил или $-CH_2$ O-пиримидинил.

В варианте 1 осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где:

(i) R^4 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, замещенный 1-8 атомами F; или

(ii) R^4 представляет $-CF_3$, или $-C_{2-6}$ алкил, замещенный 1-8 атомами F; или

(iii) R^4 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил, замещенный 1-8 атомами F; или

(iv) R^4 представляет собой $-C_{2-4}$ алкил, замещенный 1-8 атомами F; или

(v) R^4 представляет собой $-CH(F)-R^8$ или $-C(F_2)-R^8$, где R^8 представляет собой (a) $-CH_3$, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F, или (b) $-CH_2CH_3$ незамещенный или замещенный 1-5 атомами F; или

(vi) R^4 представляет собой $-CH(F)CH_3$, $-CH(F)CH_2F$, $-CH(F)CHF_2$, $-CH(F)CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CHF_2$ или $-CF_2CF_3$.

В варианте 2 осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I или варианта 1 или их фармацевтически приемлемые соли, где:

(i) R^5 представляет собой -H, $-NH_2$, $-C_{3-4}$ циклоалкил или $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-7 атомами F; или

(ii) R^5 представляет собой -H, $-NH_2$, циклопропил, $-CH_3$, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F, или $-CH_2CH_3$, замещенный 1-5 атомами F; или

(iii) R^5 представляет собой -H или $-CH_3$, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F.

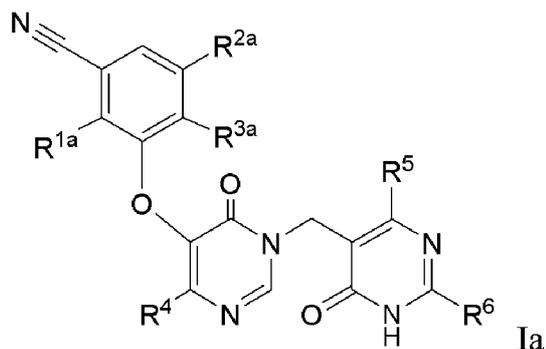
В варианте 3 осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, варианта 1 или варианта 2, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

(i) R^6 представляет собой -H, $-C_{1-4}$ алкил, $-CH=C(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ или $-C_{1-4}$ алкил, замещенный R^7 ; и R^7 представляет собой -OH, $-OC_{1-3}$ алкил или $-C(O)OC_{1-3}$ алкил; или

(ii) -H, $-C_{1-3}$ алкил (например, CH_3), $-C_{1-4}$ алкил-OR⁷, $-C_{1-3}$ алкил-COOH, $-C_{2-4}$ алкенил, $-NH_2$ и пиразолил, незамещенный или замещенный C_{1-3} алкилом, где R^7 представляет собой -H, $-C_{1-3}$ алкил-OCH₃ или $-CH_2O$ -пиримидинил; или

(iii) $-CH_3$, $-C_{1-4}$ алкил-OH или $-C(O)OCH_3$.

В варианте 4 осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, варианта 1, варианта 2 или варианта 3, где кольцо A представляет собой (Aa), имеющие следующую формулу Ia:



или его фармацевтически приемлемые соли.

В варианте 4А осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, формулы Ia, варианта 1, варианта 2, варианта 3 или варианта 4, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

(I) R^{1a} представляет собой -F, -Cl, Br, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-C_{3-4}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F; и R^{2a} представляет собой -H, -F, -Cl, Br, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-C_{3-4}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F; при условии, что оба R^{2a} и R^{3a} не являются -H; или

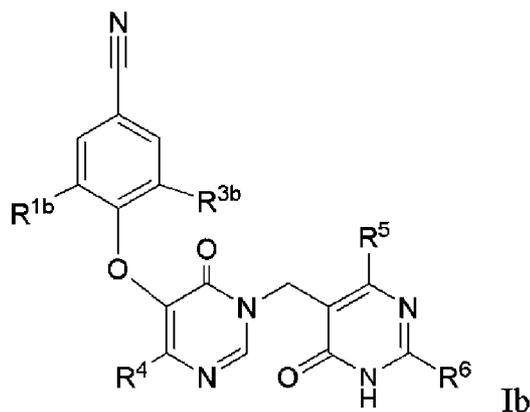
(ii) R^{3a} представляет собой -H, -F, -Cl или Br, при условии, что R^{2a} и R^{3a} одновременно не являются -H; или

(iii) каждый R^{1a} и R^{2a} независимо представляет собой -F, -Cl, Br, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, CH_2F или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F; и R^{3a} представляет собой -H, -F, -Cl или Br, или R^{3a} представляет собой H.

В варианте 4В осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, формулы Ia, варианта 1, варианта 2, варианта 3, варианта 4 или варианта 4А, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R^4 представляет собой $-CH(F)-R^8$ или $-C(F_2)-R^8$, где R^8 представляет собой (а) $-CH_3$, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F, или (b) $-CH_2CH_3$, незамещенный или замещенный 1-5 атомами F.

В варианте 5 осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, варианта 1, варианта 2 или варианта 3, где кольцо А представляет собой (Ab), имеющие следующую формулу Ib:



или их фармацевтически приемлемые соли.

В варианте 5А осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, формулы Ib, варианта 1, варианта 2, варианта 3 или варианта 5, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

(i) R^{1b} представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-C_{3-4}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F; или

(ii) R^{3b} представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-C_{3-4}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F; или

(iii) каждый R^{1b} и R^{3b} независимо представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-C_{3-4}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

(iv) каждый R^{1b} и R^{3b} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-C_{3-4}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F.

В варианте 5В осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, формулы Ib, варианта 1, варианта 2, варианта 3 или варианта 5, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

(i) R^{1b} представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_3$ или циклопропил; или

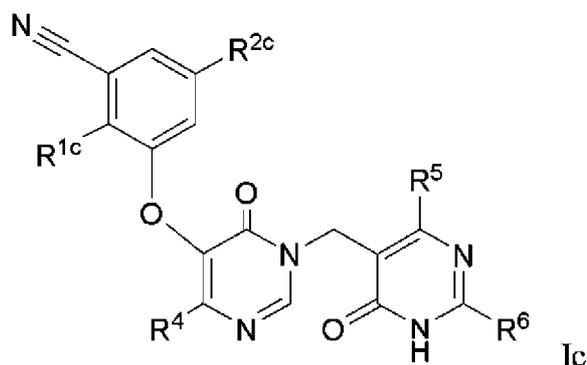
(ii) R^{3b} представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_3$ или циклопропил; или

(iii) каждый R^{1b} и R^{3b} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_3$ или циклопропил.

В варианте 5С осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, формулы Ib, варианта 1, варианта 2, варианта 3, варианта 5, варианта 5А или варианта 5В, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R^4 представляет собой $-CF_3$, $-CH(F)-R^8$ или $-C(F_2)-R^8$, где R^8 представляет собой (а) $-CH_3$, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F, или (b) $-CH_2CH_3$, незамещенный или замещенный 1-5 атомами F.

В варианте 6 осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, варианта 1, варианта 2 или варианта 3, где кольцо А представляет собой (Ac), имеющие следующую формулу Ic:



или их фармацевтически приемлемые соли.

В варианте 6А осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, формулы Ic, варианта 1, варианта 2, варианта 3 или варианта 6, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

(i) R^{1c} представляет собой -H, галоген, -CH₃, -CF₃, -CHF₂ или -CH₂F; или

(ii) R^{2c} представляет собой -H, галоген, -CH₃, -CF₃, -CHF₂ или -CH₂F; или

(iii) каждый из R^{1c} и R^{2c} независимо представляет собой -H, галоген, -CH₃, -CF₃, -CHF₂ или -CH₂F;

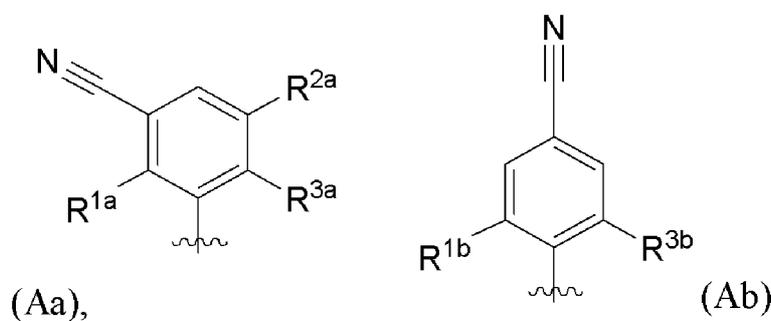
при условии, что один R^{1c} или R^{2c} представляет собой -H, а другой не является -H.

В варианте 6В осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, формулы Ic, варианта 1, варианта 2, варианта 3, варианта 6 или варианта 6А, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

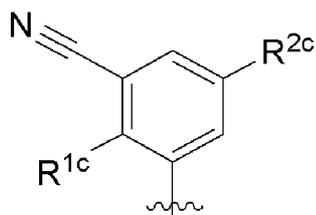
R^4 представляет собой -CH(F)-R⁸ или -C(F₂)-R⁸, где R⁸ представляет собой (a) -CH₃, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F, или (b) -CH₂CH₃, незамещенный или замещенный 1-5 атомами F.

В варианте 7 осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А выбрано из:



или



(Ac);

;

R^{1a} представляет собой галоген (например, F, Cl, Br), $-C_{1-3}$ алкил (например, $-CH_3$), $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F (например, $-OCH_3$), или $-NH_2$;

R^{2a} представляет собой $-H$, галоген (например, F, Cl, Br), $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-6 атомами F (например, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$);

R^{3a} представляет собой $-H$ или галоген (например, F, Cl, Br);

при условии, что оба R^{2a} и R^{3a} не являются $-H$;

R^{1b} представляет собой галоген (например, F, Cl, Br), $-C_{1-3}$ алкил (например, $-CH_3$), $-OC_{1-3}$ алкил (например, $-OCH_3$), $-CF_3$ или $-C_{3-6}$ циклоалкил (например, циклопропил);

R^{3b} представляет собой галоген или $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-6 атомами F (например, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$);

R^{1c} представляет собой $-H$, галоген (например, F, Cl, Br) или $-C_{1-3}$ алкил (например, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$);

R^{2c} представляет собой $-H$, галоген (например, F, Cl, Br), $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-6 атомами F (например, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$);

при условии, что один R^{1c} или R^{2c} представляет собой $-H$, а другой не является $-H$;

R^4 представляет собой галоген (например, F, Cl, Br) или $-C_{1-3}$ алкил, замещенный 1-6 атомами F (например, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CHF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_3$ замещенный 1-5 атомами F);

R^5 представляет собой $-H$, $-NH_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил (например, циклопропил) или $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-6 атомами F;

R^6 представляет собой $-H$, $-C_{1-3}$ алкил (например, CH_3), $-C_{1-4}$ алкил- OR^7 , $-C_{1-3}$ алкил- $COOH$, $-C_{2-4}$ алкенил, $-NH_2$ или пирозолил, незамещенный или замещенный C_{1-3} алкилом, где R^7 представляет собой $-H$, $-C_{1-3}$ алкил, $-OCH_3$ или $-CH_2O$ -пиримидинил.

Ссылка на соединения формулы I в данном документе охватывает соединения формул I, Ia, Ib и Ic, а также все их варианты, классы и подклассы, и включает соединения примеров, представленных здесь. Соединения формулы I включают нейтральные соединения или их соли, если такие соли возможны, включая фармацевтически приемлемые соли.

В термин «например» означает «возможный пример» или «в частности». Когда в настоящем описании используются термины «например» или «в частности», то указанный пример или перечисленные примеры предназначены для иллюстрации, и они не предназначены для определения исчерпывающего перечня всех релевантных примеров выполнения.

Используемый здесь термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющим определенное количество атомов углерода в определенном диапазоне. Например, термин «C₁₋₆-алкил» означает линейные или разветвленные алкильные группы, включая все возможные изомеры, имеющие 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает каждый из гексильных и пентильных изомеров, а также н-, изо-, втор- и трет-бутил (бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, собирательно - «C₄алкил»; Bu=бутил), н- и и-пропил (n-пропил, i-пропил, собирательно - «C₃алкил»; Pr=пропил), этил (Et) и метил (Me). C₁₋₄алкил имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода и включает н-, изо-, втор- и трет-бутил, н- и изо-пропил, этил и метил. C₁₋₃алкил имеет 1, 2 или 3 атома углерода и включает н-пропил, изо-пропил, этил и метил.

«Циклоалкил» относится к циклическому алкильному кольцу, имеющему указанное число атомов углерода в указанном диапазоне. Так, например, «C₃₋₆циклоалкил» включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, и «C₃₋₄циклоалкил» включает циклопропил и циклобутил.

«Гало» или «галоген» означает хлор, фтор, бром или йод. Хлор, фтор и бром представляет собой класс галогенов, представляющего интерес, и более конкретно - фтор.

«ВИЧ-наивные клетки» представляют собой клетки, которые не инфицированы ВИЧ.

«Совместимые агенты против ВИЧ» представляют собой агенты/средства против ВИЧ, за исключением ингибиторов протеазы ВИЧ.

«Стабильное» соединение - это соединение, которое может быть получено и выделено, и чья структура и свойства остаются или могут оставаться в основном неизменными в течение периода времени, достаточного для использования соединения для целей, описанных в данном документе (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту). Соединения по изобретению ограничены стабильными соединениями, охватываемыми формулой I и ее вариантами. Например, некоторые фрагменты, как определено в формуле I, могут быть незамещенными или замещенными, и последний вариант предназначен для охвата возможных схем замещения (т.е. числа и типа заместителей), которые химически возможны для этого фрагмента и которые приводят к стабильному соединению.

Настоящее изобретение охватывает индивидуальные диастереомеры, в частности эписмеры, т.е. соединения, имеющие одинаковую химическую формулу, но различающиеся пространственным расположением вокруг одного атома. Изобретение также охватывает смеси диастереомеров, особенно смеси эписмеров, во всех соотношениях. Изобретение охватывает соединения формулы I, имеющие либо (R), либо (S) стереоконфигурацию в асимметричном центре и в любых дополнительных асимметричных центрах, которые могут присутствовать в соединении формулы I, а также их стереоизомерные смеси. Варианты осуществления настоящего изобретения также включают смесь энантиомеров, обогащенную на 51% или более одним из энантиомеров, включая, например, содержание одного энантиомера 60% или более, 70% или более, 80%

или более, или 90% или более. Отдельный эписимер является предпочтительным. Отдельный или единственный энантиомер относится к энантиомеру, полученному хиральным синтезом и/или с использованием общеизвестных методик разделения и очистки, и который может составлять 100% одного энантиомера или может содержать небольшие количества (например, 10% или менее) противоположного энантиомера. Таким образом, объектом настоящего изобретения являются отдельные энантиомеры в чистой форме, как левовращающие, так и правовращающие антиподы, в форме рацематов и в форме смесей двух энантиомеров во всех соотношениях. В случае цис/транс-изомерии изобретение охватывает как цис-форму, так и транс-форму, а также смеси этих форм во всех соотношениях.

При желании получение отдельных стереоизомеров можно проводить путем разделения смеси обычными методами, например хроматографией или кристаллизацией, использованием стереохимически однородных исходных материалов для синтеза или стереоселективным синтезом. Перед разделением стереоизомеров можно проводить необязательную дериватизацию. Разделение смеси стереоизомеров можно проводить на промежуточной стадии во время синтеза соединения формулы I, или ее можно проводить в отношении конечного рацемического продукта. Абсолютная стереохимия может быть определена с помощью рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных продуктов, которые при необходимости дериватизируются с помощью реагента, содержащего стереогенный центр известной конфигурации. Альтернативно, абсолютная стереохимия может быть определена спектроскопическим анализом колебательного кругового дихроизма (VCD). Настоящее изобретение охватывает все такие изомеры, а также соли, сольваты (включая гидраты) и сольватированные соли таких рацематов, энантиомеров, диастереомеров и таутомеров и их смесей.

Специалисту в данной области понятно, что некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомерные формы таких соединений, независимо от того, выделены ли они по отдельности или представлены в смесях, входят в объем настоящего изобретения. Например, в случаях, когда в гетероароматическом кольце допускается наличие оксо заместителя (=O) и возможна кето-енольная таутомерия, следует понимать, что заместитель может фактически присутствовать, полностью или частично, в форме -ОН.

Атомы в соединении формулы I могут иметь свое естественное изотопное содержание, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим тот же атомный номер, но имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа изотопа, преимущественно встречается в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все подходящие изотопные варианты соединений формулы I; например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H). Протий является преобладающим изотопом водорода, который встречается в природе.

Обогащение дейтерием может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке, или это может обеспечить соединение, используемое в качестве стандарта для охарактеризования биологических образцов. Обогащенные изотопами соединения формулы I могут быть получены без чрезмерного экспериментирования обычными методами, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны здесь на схемах и в примерах, с использованием подходящих реагентов и/или промежуточных соединений, обогащенных изотопами.

Соединения можно вводить в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая обладает эффективностью исходного соединения, и которая не является нежелательной с биологической или иной точки зрения (например, не является токсичной или вредной для реципиента). Когда соединения формулы I содержат одну или несколько кислотных групп или основных групп, изобретение включает соответствующие фармацевтически приемлемые соли.

Таким образом, соединения формулы I, которые содержат кислотные группы (например, -COOH), могут быть использованы в соответствии с изобретением, например, но без ограничения перечисленными, в виде соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов или в виде аммониевых солей. Примеры таких солей включают, но без ограничения, соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин или аминокислоты. Соединения формулы I, которые содержат одну или несколько основных групп, то есть группы, которые могут быть протонированы, могут использоваться согласно изобретению в форме их кислотно-аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами, например, но без ограничения перечисленными, в виде соли с хлористым водородом, бромистым водородом, фосфорной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, бензолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, *p*-толуолсульфоновой кислотой, нафталиндисульфоновыми кислотами, щавелевой кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, винной кислотой, молочной кислотой, салициловой кислотой, бензойной кислотой, муравьиной кислотой, пропионовой кислотой, пивалиновой кислотой, диэтилуксусной кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, пимелиновой кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой, яблочной кислотой, сульфаминовой кислотой, фенилпропионовой кислотой, глюконовой кислотой, аскорбиновой кислотой, изоникотиновой кислотой, лимонной кислотой, адипиновой кислотой и т.п. Если соединения формулы I одновременно содержат в молекуле кислотные и основные группы, изобретение также включает, в дополнение к упомянутым выше солевым формам, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соли могут быть получены из соединений формулы I обычными методами, которые известны специалисту в данной области, например, путем сочетания с органической или неорганической кислотой или с основанием в растворителе или диспергаторе, или путем анионообмена или катионного обмена из других солей.

Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы I, которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для использования в фармацевтических препаратах, но могут использоваться, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее изобретение охватывает любую композицию, состоящую из соединения формулы I или соединения, которое является его солью, включая, например, но без ограничения, композицию, состоящую из указанного соединения, связанного вместе с одним или несколькими дополнительными молекулярными и/или ионными компонентами, которая может называться как «сокристалл». Используемый здесь термин «сокристалл» относится к твердой фазе (которая может быть или не быть кристаллической), в которой два или более различных молекулярных и/или ионных компонента (обычно в стехиометрическом соотношении) удерживаются вместе за счет неионных взаимодействий, включая, помимо прочего, водородные связи, диполь-дипольные взаимодействия, диполь-квадрольные взаимодействия или дисперсионные силы (силы Ван-дер-Ваальса). В этом случае передача протона между разнородными компонентами отсутствует, и твердая фаза не является ни простой солью, ни сольватом. Обсуждение сокристаллов можно найти, например, в публикации S. Aitipamula et al., *Crystal Growth and Design*, 2012, 12(5), pp. 2147-2152.

Кроме того, соединения по изобретению могут существовать в аморфной форме и/или в одной или нескольких кристаллических формах, и как таковые все аморфные и кристаллические формы и их смеси соединений формулы I и их солей включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из соединений по изобретению могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или с обычными органическими растворителями. Такие сольваты и гидраты соединений по изобретению, особенно фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты, также входят в объем соединений, определенных формулой I, и их фармацевтически приемлемых солей, наряду с несольватированными и безводными формами таких соединений.

Соответственно, соединения формулы I или их соли, включая их фармацевтически приемлемые соли, варианты осуществления и конкретные соединения, описанные и заявленные здесь, охватывают все возможные стереоизомеры, таутомеры, физические формы (например, аморфные и кристаллические формы), сокристаллические формы, сольваты и гидратные формы, а также любые комбинации вышеуказанных форм, когда такие формы возможны.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где соединение или его соль находится по существу в чистой форме. Используемый здесь термин «по существу чистый» означает, что продукт, содержащий соединение формулы I или его соль (например, продукт, выделенный из реакционной смеси, обеспечивающей соединение или соль), состоит из соединения или его соли, с содержанием соединения или его соли по меньшей мере приблизительно 60

мас.%, обычно - по меньшей мере приблизительно 70 мас.%, предпочтительно - по меньшей мере приблизительно 80 мас.%, более предпочтительно - по меньшей мере приблизительно 90 мас.% (например, от приблизительно 90 мас.% до приблизительно 99 мас.%), даже более предпочтительно - по меньшей мере приблизительно 95 мас.% (например, от приблизительно 95 мас.% до приблизительно 99 мас.% или от приблизительно 98 мас.% до 100 мас.%) и наиболее предпочтительно - по меньшей мере около 99 мас.% (например, 100 мас.%). Уровень чистоты соединений и солей может быть определен с использованием стандартного метода анализа, такого как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ, HPLC) и/или масс-спектрометрия (MS) или методы ЯМР. Если используют несколько методов анализа, и эти методы обеспечивают экспериментально значимые различия в определенном уровне чистоты, то приоритетным является метод, обеспечивающий наивысший уровень чистоты. Соединение или соль 100% чистоты - это соединение, не содержащее обнаруживаемых примесей, в соответствии со стандартным методом анализа. Что касается соединения по изобретению, которое имеет один или несколько асимметричных центров и которое может находиться в виде смесей стереоизомеров, то по существу чистое соединение может быть либо по существу чистой смесью стереоизомеров, либо по существу чистым индивидуальным стереоизомером.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли применимы для индукции димеризации GAG-POL в ВИЧ-инфицированных клетках, и, таким образом, для селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности по отношению к не инфицированным ВИЧ (ВИЧ-наивным) клеткам, называемого здесь как TACK (направленная активация гибели клеток) активность, или более конкретно - как TACK ВИЧ активность. TACK ВИЧ или TACK ранее также называлась как клеточная гибель, активированная малой молекулой (SMACK). Таким образом, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли полезны для следующих способов:

(i) способ лечения или профилактики инфекции, вызванной ВИЧ, или лечения, профилактики или задержки начала прогрессирования СПИДа или ARC у человека, нуждающегося в этом, который включает введение человеку эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) способ индукции димеризации GAG-POL в ВИЧ-инфицированных клетках человека, нуждающегося в этом, который включает введение человеку эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли; и/или

(iii) способ селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности в отношении не инфицированных ВИЧ клеток у человека, который включает введение человеку эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли применимы для любого из способов (i), (ii) или (iii), указанных выше, где эти способы дополнительно включают введение человеку эффективного количества одного или нескольких совместимых противовирусных агентов, действующих против ВИЧ, выбранных из нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов транслокации обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ и ингибиторов последующего присоединения. В указанных выше способах (I), (II) или (III), субъектом является человек, и он может получить лечение соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью в дополнение к лечению с использованием одного или нескольких совместимых антивирусными агентами, действующих против ВИЧ.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли также полезны для способа усиления подавления виремии ВИЧ у человека, где виремия подавляется за счет введения одного или нескольких совместимых противовирусных агентов, действующих против ВИЧ, где способ включает дополнительное введение человеку эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другие варианты осуществления изобретения включают следующие объекты настоящего изобретения:

(a) Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

(b) Фармацевтическая композиция, которая включает продукт, полученный путем объединения (например, смешивания) эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

(c) Фармацевтическая композиция по (a) или (b), дополнительно содержащая эффективное количество одного или нескольких совместимых агентов против ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из противовирусных агентов, действующих против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных агентов.

(d) Фармацевтическая композиция по (c), где совместимый агент против ВИЧ выбран из одного или нескольких противовирусных агентов, выбранных из группы, состоящей из нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов транслокации обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ и ингибиторов последующего присоединения.

(e) Комбинация, которая представляет собой (i) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) один или несколько совместимых агентов против ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из противовирусных агентов,

действующих против ВИЧ, иммуномодуляторов и противoinфекционных агентов; где соединение и совместимый агент против ВИЧ, каждый, используются в количестве, которое делает комбинацию эффективной для лечения или профилактики инфекции ВИЧ, или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC.

(f) Комбинация по (e), где совместимый агент против ВИЧ представляет собой противовирусный агент, выбранный из группы, состоящей из нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов транслокации обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов Интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ и ингибиторов последующего присоединения.

(g) Способ индуцирования GAG-POL димеризации в ВИЧ-инфицированных клетках, где способ избирательно уничтожает ВИЧ-инфицированные клетки, экспрессирующие GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности в отношении не инфицированных ВИЧ клеток, и/или способ лечения или профилактики инфекции, вызванной ВИЧ, или лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC, включающей введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

(h) Способ по (g), где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного другого совместимого противовирусного агента, действующего против ВИЧ, выбранного из нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов транслокации обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов Интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ и ингибиторов последующего присоединения.

(i) Способ по (g) или (h), включающий введение субъекту фармацевтической композиции по (a), (b), (c) или (d) или комбинации по (e) или (f).

(j) Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для (1) индукции димеризации GAG-POL в ВИЧ-инфицированных клеток у субъекта; (2) селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности по отношению к не инфицированным ВИЧ клеткам у субъекта; (3) лечения или профилактики инфекции ВИЧ у субъекта; (4) лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC у субъекта; (5) усиления подавления виремии ВИЧ у субъекта, проходящего лечение совместимым агентом против ВИЧ; и/или (6) усиления подавления виремии ВИЧ у субъекта, где виремия подавляется введением одного или нескольких совместимых противовирусных средств, действующих против ВИЧ.

(k) Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при (1) индукции димеризации GAG-POL в ВИЧ-инфицированных клеток у субъекта; (2) селективном уничтожении ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности по отношению к не инфицированным ВИЧ клеткам у субъекта; (3) лечении или профилактики инфекции ВИЧ у субъекта; (4) лечении, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC у субъекта; (5) усилении подавления виремии ВИЧ у субъекта, проходящего лечение совместимым агентом против ВИЧ.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают каждый объект из изложенных в предыдущих пунктах фармацевтических композиций, способов и применения, где используемое соединение формулы I или его соль являются по существу чистыми. Что касается фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его соль и фармацевтически приемлемый носитель и необязательно один или несколько эксципиентов, следует понимать, что термин «по существу чистый» относится к соединению формулы I или его соли как таковым.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения представлены изложенные выше фармацевтические композиции, способы и применения, где представляющим интерес ВИЧ является ВИЧ-1.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения включает описанные здесь фармацевтические композиции, способы, лекарственные средства, применения и комбинации, где представляющим интерес ВИЧ является ВИЧ-1. Таким образом, например, в любых фармацевтических композициях, способах, лекарственных средствах, применениях и комбинациях, где используются соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, соединение или его соль используется в количестве, эффективном против ВИЧ-1; и при использовании в комбинации с одним или несколькими совместимыми агентами против ВИЧ, каждый такой дополнительный агент представляет собой совместимый противовирусный агент, действующих против ВИЧ, выбранный из нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов транслокации обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов Интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ и ингибиторов последующего присоединения.

Термин «введение» и его варианты (например, «вводят» соединение) по отношению к соединению формулы I означает предоставление соединения субъекту, нуждающемуся в лечении или профилактике, и включает как самостоятельное введение, так и введение субъекту другим лицом или любым другим способом. Когда соединение предоставляется в комбинации с одним или несколькими другими активными агентами (например, противовирусными агентами, полезными для лечения или профилактики инфекции ВИЧ или СПИДа), термины «введение» и его варианты понимаются как включающие предоставление соединения и других агентов в одно и то же время или в

разное время. Когда агенты комбинации вводятся одновременно, их можно вводить вместе в единой композиции или их можно вводить по-отдельности.

Используемый здесь термин «композиция» предназначен для определения продукта, содержащего указанные ингредиенты, а также любого продукта, который является результатом объединения указанных ингредиентов. Ингредиенты, подходящие для включения в фармацевтическую композицию, представляют собой фармацевтически приемлемые ингредиенты, что означает, что ингредиенты должны быть совместимы друг с другом и не вредны для их реципиента.

Термин «субъект», «индивидуум» или «пациент» в контексте настоящего описания относится к человеку, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Примеры пациентов, подлежащих лечению средствами ТАСК ВИЧ включают, но без ограничения, пациентов, которые были инфицированы ВИЧ, и/или ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых вирусная ВИЧ нагрузка была подавлена и/или у которых во время лечения ТАСК ВИЧ уровень вирусной ВИЧ нагрузки ниже предела определения. Пациенты, которые должны получать лечение средствами ТАСК ВИЧ, также включают, но без ограничения, пациентов, которые используют средства ТАСК ВИЧ для профилактики инфекции ВИЧ или для профилактики инфекции ВИЧ после контакта с субъектами, которые возможно инфицированы ВИЧ, чтобы предотвратить инфицирование.

«Профилактика» включает каждую из предконтактной профилактики (PrEP), то есть использование соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для предотвращения инфекции ВИЧ у человека, не инфицированного ВИЧ, и постконтактной профилактики (PEP), т.е. использование соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли после возможного контакта с ВИЧ для предотвращения заражения ВИЧ.

Используемый здесь термин «эффективное количество» означает количество соединения, достаточное для того, чтобы вызвать димеризацию GAG-POL в ВИЧ-инфицированных клетках и селективно уничтожить ВИЧ-инфицированные клетки, экспрессирующие GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности для не инфицированных ВИЧ клеток; и/или оказывать терапевтический эффект, и/или оказывать профилактический эффект после введения. Один вариант «эффективного количества» представляет собой «терапевтически эффективное количество», которое представляет собой количество соединения, которое является эффективным для селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, эффективным для лечения инфекции ВИЧ или эффективным для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC у пациента, инфицированного ВИЧ. Другой вариант «эффективного количества» представляет собой «профилактически эффективное количество», которое представляет собой количество соединения, которое эффективно для профилактики инфекции ВИЧ или профилактики СПИДа или ARC у ВИЧ-инфицированного пациента. Понятно, что эффективное количество может одновременно быть как терапевтически эффективным количеством, например, для

лечения инфекции ВИЧ, так и профилактически эффективным количеством, например, для предотвращения или снижения риска развития СПИДа или ARC у субъекта, инфицированного ВИЧ.

Эффективное количество в комбинированной терапии по изобретению может относиться к каждому отдельному агенту или к комбинации в целом, где количества всех агентов, вводимых в комбинации, эффективны вместе, но где отдельный агент, представляющий собой компонент комбинации, может присутствовать в эффективном количестве или может не присутствовать в эффективном количестве, относительно количества, которое считается эффективным для данного агента, если его вводят отдельно.

В способах настоящего изобретения (т.е., селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, лечения инфекции ВИЧ, профилактики инфекции ВИЧ или лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC), соединения по изобретению или их соли можно вводить с помощью средств, которые обеспечивают контакт активного агента с местом действия агента. Их можно вводить обычными способами, доступными для использования в сочетании с фармацевтическими препаратами, либо в виде отдельных терапевтических агентов, либо в виде комбинации терапевтических агентов. Соединение можно вводить как таковое, но его обычно вводят вместе с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом пути введения и стандартной фармацевтической практики. Соединения по изобретению можно, например, вводить перорально (например, в виде таблетки или капсулы), парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные или внутригрудинные инъекции или методы инфузии), с помощью ингаляционного спрея или ректально в форме стандартной лекарственной дозы фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения и обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и эксципиенты. Соединение также можно вводить с помощью имплантируемого устройства для доставки лекарственного средства, приспособленного для обеспечения эффективного количества соединения или фармацевтической композиции соединения в течение продолжительного периода времени.

КОМПОЗИЦИИ

Твердые препараты, подходящие для перорального введения (например, порошки, пилюли, капсулы и таблетки), могут быть приготовлены согласно методикам, известным в данной области, и при этом могут быть использованы такие твердые эксципиенты, как крахмалы, сахара, каолин, лубриканты, связующие, дезинтегранты и т.п. Жидкие препараты, подходящие для перорального введения (например, суспензии, сиропы, эликсиры и т.п.), могут быть приготовлены согласно методикам, известным в данной области, и при этом могут быть использованы любые обычные среды, такие как вода, гликоли, масла, спирты и т.п. Композиции для парентерального введения могут быть приготовлены согласно методикам, известным в данной области, и для этого обычно

используют в качестве носителя стерильную воду, и, необязательно, другие ингредиенты, такие как добавки, способствующие растворимости. Растворы для инъекций могут быть приготовлены способами, известными в данной области, и при этом носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или раствор, содержащий смесь физиологического раствора и глюкозы. Имплантируемые композиции могут быть получены способами, известными в данной области, и при этом носитель включает активный химический ингредиент с полимерами и подходящими эксципиентами, или они используются в составе имплантируемого устройства для доставки лекарственного средства. Дополнительное описание методов, подходящих для использования при приготовлении фармацевтических композиций для использования в рамках настоящего изобретения, а также ингредиентов, подходящих для использования в указанных композициях, представлено в справочнике Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012, ISBN 978 0 85711-062-6, а также в предыдущих изданиях.

Композиции соединений из формулы I, которые приводят к пересыщению лекарственного средства и/или его быстрому растворению могут быть использованы для облегчения пероральной абсорбции лекарственного средства. Композиции, обеспечивающие перенасыщение лекарственного средства и/или его быстрое растворение, включают, без ограничения, системы наночастиц, аморфные системы, твердые растворы, твердые дисперсии и липидные системы. Такие подходы к составлению композиций и методики их приготовления известны в данной области. Например, твердые дисперсии могут быть приготовлены с использованием наполнителей и способов, как описано в ряде обзоров (см., например, A.T.M. Serajuddin, J Pharm Sci, 88:10, pp. 1058-1066 (1999)). Системы наночастиц, основанные как на измельчении, так и на прямом синтезе, также описаны в ряде обзоров, например, в публикации Wu et al (F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Advanced Drug Delivery Reviews, 59:7 pp. 631-644 (2007)).

Соединения формулы I можно вводить в диапазоне доз, составляющих, например, от 1 до 20 мг/кг, или от 1 до 10 мг/кг, или приблизительно 5 мг/кг массы тела млекопитающего (например, человека) в день, или через другие временные интервалы, в зависимости от ситуации, в однократной дозе или в разделенных дозах. Соединения формулы I могут быть введены в дозе от 0,001 до 2000 мг в сутки однократно или в несколько приемов. Примеры диапазона доз составляют от 0,01 до 1500 мг в день, или от 0,1 до 1000 мг в день, перорально или через другие пути введения в виде однократной дозы или в разделенных дозах.

Для перорального введения (например, для таблеток или капсул) или для других путей введения дозированные единицы могут содержать от 100 мг до 1500 мг активного ингредиента, например, но без ограничения, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400 или 1500 миллиграммов активного ингредиента при симптоматической корректировке дозировки для пациента, подлежащего лечению. Кроме того, соединение может быть приготовлено в виде композиций для

перорального введения в форме составов для немедленного или модифицированного высвобождения, такого как пролонгированного или контролируемого высвобождения. Когда соединение формулы I вводят в виде соли, ссылка на количество соединения в миллиграммах или граммах основана на количестве соединения в свободной форме (т.е. в несолевой форме) соединения.

Ежедневное введение может быть осуществлено с помощью любого подходящего пути введения, но предпочтительно с помощью перорального приема, и может представлять собой однократную дозу или несколько доз, вводимых в разное время (разделенные суточные дозы) в течение каждого 24-часового периода. Каждая доза может быть введена с использованием одной или нескольких дозированных единиц, в зависимости от ситуации.

Конкретный уровень доз и частота дозирования для любого конкретного пациента могут варьироваться, и они будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, его метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, а также возраст, массу тела, общее состояние здоровья пациента, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию принимаемых лекарств, тяжесть конкретного состояния и состояния конкретного субъекта, подвергаемого лечению. В некоторых случаях, в зависимости от активности соединения или индивидуальной реакции субъекта, может потребоваться отклонение в большую или меньшую сторону от заданной дозы. Количество и частота введения будут регулироваться в соответствии с заключением лечащего врача с учетом таких факторов.

«Агент против ВИЧ» представляет собой любой агент, который прямо или косвенно эффективен в отношении ингибирования ВИЧ, лечения или профилактики инфекции ВИЧ и/или в отношении лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC. Понятно, что агент против ВИЧ является эффективным для лечения, предотвращения или задержки начала или прогрессирования инфекции ВИЧ или СПИДа и/или заболеваний или состояний, возникающих из них, или связанных с ними. Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых солей с одним или несколькими совместимыми агентами против ВИЧ, то есть, агентами действующими против ВИЧ, за исключением ингибиторов протеазы ВИЧ. Так, например, соединения формулы I могут быть введены в комбинации с эффективными количествами одного или нескольких совместимых агент против ВИЧ, выбранных из противовирусных средств, активных против ВИЧ, иммуномодуляторов, противоинфекционных агентов или вакцин, пригодных для лечения инфекции ВИЧ или СПИДа. Подходящие совместимые противовирусные средства, действующие против ВИЧ, которые можно использовать в комбинации с соединениями настоящего изобретения включают, без ограничения, следующие лекарственные средства, перечисленные в Таблице А.

ТАБЛИЦА А. Противовирусные средства для лечения инфекции ВИЧ или СПИДа

Название	Тип
абакавир, ABC, ZIAGEN®	NRTI
абакавир+ламивудин, EPZICOM®	NRTI
абакавир+ламивудин+зидовудин, TRIZIVIR®	NRTI
AZT, зидовудин, азидотимидин, RETROVIR®	NRTI
биктегравир	InSTI
биктегравир+тенофовир алафенамид фумарат+эмтрицитабин, BIKTARVY®	InSTI/NRTI/NRTI
капавирин	NNRTI
ddC, залцитабин, дидезоксицитидин, HIVID®	NRTI
ddI, диданозин, дидезоксиинозин, VIDEX®	NRTI
ddI (энтеросолюбильное покрытие), VIDEX EC®	NRTI
делавирдин, DLV, RESCRIPTOR®	NNRTI
долутегравир, TIVICAY®	InSTI
долутегравир+абакавир+ламивудин, TRIUMEQ®	InSTI/NRTI/NRTI
доравирин, PIFELTRO™	NNRTI
доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил фумарат, DELSTRIGO™	NNRTI/NRTI/NRTI
эфавиренц, EFV, SUSTIVA®, STOCRIN®	NNRTI
эфавиренц/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат, ATRIPLA®	NNRTI/NRTI/NRTI
EFdA (4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксиаденозин)	NRTI
эльвитегравир, VITEKTA®	InSTI
эмтрицитабин, FTC, EMTRIVA®	NRTI
эмтрицитабин+тенофовир дизопроксил фумарат, TRUVADA®	NRTI/NRTI
эмивирин, COACTINON®	NNRTI
энфувиртид, FUZEON®	FI
диданозин с энтеросолюбильным покрытием, VIDEX EC®	NRTI
этравирин, TMC-125	NNRTI
ИБализумаб-уийк (TROGARZO®)	Ингибитор последующего присоединения или

	моноклональное антитело
ламивудин, 3ТС, EPIVIR®	NRTI
ламивудин+зидовудин, COMBIVIR®	NRTI/NRTI
маравирик, SELZENTRY®	EI
невирапин, NVP, VIRAMUNE®	NNRTI
ралтегравир, ISENTRESS™	InSTI
рилпивирин, EDURANT®	NNRTI
ставудин, d4T, дидегидродезокситимидин, ZERIT®	NRTI
тенофовир дизопроксил фумарат (TDF), VIREAD®	NRTI
тенофовира алафенамида фумарат (TAF)	NRTI
викривирик	EI

EI=ингибитор проникновения; FI=ингибитор слияния; InSTI=ингибитор интегразы; NRTI=нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы; NNRTI=не нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; NRTTI=нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы. Некоторые из перечисленных в таблице препаратов используются в виде солей; например, сульфат абакавира, мезилат делавирдина.

Понятно, что варианты комбинаций соединений по настоящему изобретению с совместимыми агентами/средствами против ВИЧ не ограничивается противовирусными средствами против ВИЧ, перечисленными в Таблице А, но в целом включает любую комбинацию с любой фармацевтической композицией, полезной для лечения или профилактики инфекции ВИЧ, СПИДа или ARC, за исключением ингибиторов протеазы ВИЧ. Совместимые противовирусные агенты, действующие против ВИЧ, и другие активные агенты, как правило, можно использовать в этих комбинациях в своих обычных диапазонах доз и схем, как описано в данной области, включая, например, дозировки, которые описаны в действующем справочнике Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, 70th edition (2016), Montvale, NJ: PDR Network, или в предыдущих изданиях. Диапазоны доз соединения настоящего изобретения в этих комбинациях могут быть такими, как указано выше.

Соединения настоящего изобретения также полезны в препаратах для анализа и проведения скрининга противовирусных соединений. Например, соединения по изобретению полезны для выделения мутантов ферментов, которые являются отличными инструментами для скрининга более мощных противовирусных соединений. Кроме того, соединения по изобретению полезны для установления или определения сайта связывания других противовирусных средств с областью обратной транскриптазы в GAG-POL, например, путем конкурентного ингибирования.

В тексте настоящего описания используются следующие акронимы и сокращения, которые имеют указанные значения:

ACN=ацетонитрил
AcOH=уксусная кислота
водн. = водный
B ₂ Pin ₂ =бис(пинаколато)диборон
BPO=перекись бензоила
CAN=нитрат церия аммония
предкатализатор cataCXium A Pd G2=хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий (II);
DAST = (диэтиламино) трифторид серы
DCE=1,2-дихлорэтан
DCM=дихлорметан
DDQ=2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DIAD=диизопропилазодикарбоксилат
DHP=3,4-дигидро-2H-пиран
DIBAL-H=гидрид диизобутилалюминия
DIPEA - диизопропилэтиламин
DME=диметоксиэтан
DMF=N, N- диметилформаид
Периодинан Десса-Мартина=1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он
DMSO=диметилсульфоксид
DMSO-d ₆ =дейтерированный диметилсульфоксид
eg=например, но без ограничения
EDC=1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EDTA=этилендиаминтетрауксусная кислота
EtOAc=этилацетат
EtOH=этанол
FBS=фетальная телячья сыворотка
GFP=зеленый флуоресцентный белок
ВИЧ, HIV=вирус иммунодефицита человека
HOBT=гидроксibenзотриазол

HPLC, ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография
час=час, часы
Int=промежуточный
$\text{Ir}[(\text{Ome})(1,5\text{-COD})]_2$ =димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I)
LCAP=процент площади в жидкостной хроматографии
LC-MS=жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LDA=диизопропиламид лития
ЛАН=алюмогидрид лития
m-CPBA=3-хлорпербензойная кислота
Me=метил
MeI=метилюдиодид
MeOH=метанол
Me-THF=2-метилтетрагидрофуран
MTBE=метил-трет-бутиловый эфир
мин=минута, минуты
MS, MC=масс-спектрометрия
MsCl=метансульфонилхлорид
NBS=N-бромосукцинимид
n-BuLi=n-бутиллитий
NCS=N-хлорсукцинимид
NHS=нормальная человеческая сыворотка
NMP=N-метил-2-пирролидинон
ЯМР=ядерный магнитный резонанс
PBMC=моноклеарные клетки периферической крови
PBS=физиологический раствор с фосфатным буфером
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ =трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)
$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) = [1,1'\text{-бис(дифенилфосфино)ферроцен}]$ дихлорпалладий (II)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ =ацетат палладия (II)
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ =тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
PE=петролейный эфир
РНА=фитогеагглютинин

РМВ=4-метилоксибензил
РМВСI=4-метоксибензилхлорид
РРТС=4-толуолсульфоновая кислота
КТ=комнатная температура
SNAг=нуклеофильное ароматическое замещение
ТВАF=фторид тетрабутиламмония
Тс=карбоксилат тиофена
t-BuOH=трет-бутанол
t-BuOK=трет-бутоксид калия
прекатализатор t-buXPhos Pd G3 = [(2-ди-трет-бутилфосфино-2', 4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]метансульфонат палладия (II)
TEA=триэтиламин
TFA=трифторуксусная кислота
TFAA=трифторуксусный ангидрид
THF=тетрагидрофуран
TLC, ТСХ=тонкослойная хроматография
TMS-Cl=триметилсилилхлорид
X-Phos=2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Несколько способов получения соединений по изобретению описаны в следующих схемах и примерах. Исходные материалы и промежуточные продукты могут быть приобретены или получены с использованием известных процедур, или, как показано ниже, с использованием пяти промежуточных соединений (А, В, С, АВ и ВС). Часто применяемый путь получения соединений формулы I показан на Схеме 1, приведенной ниже.

СХЕМА 1

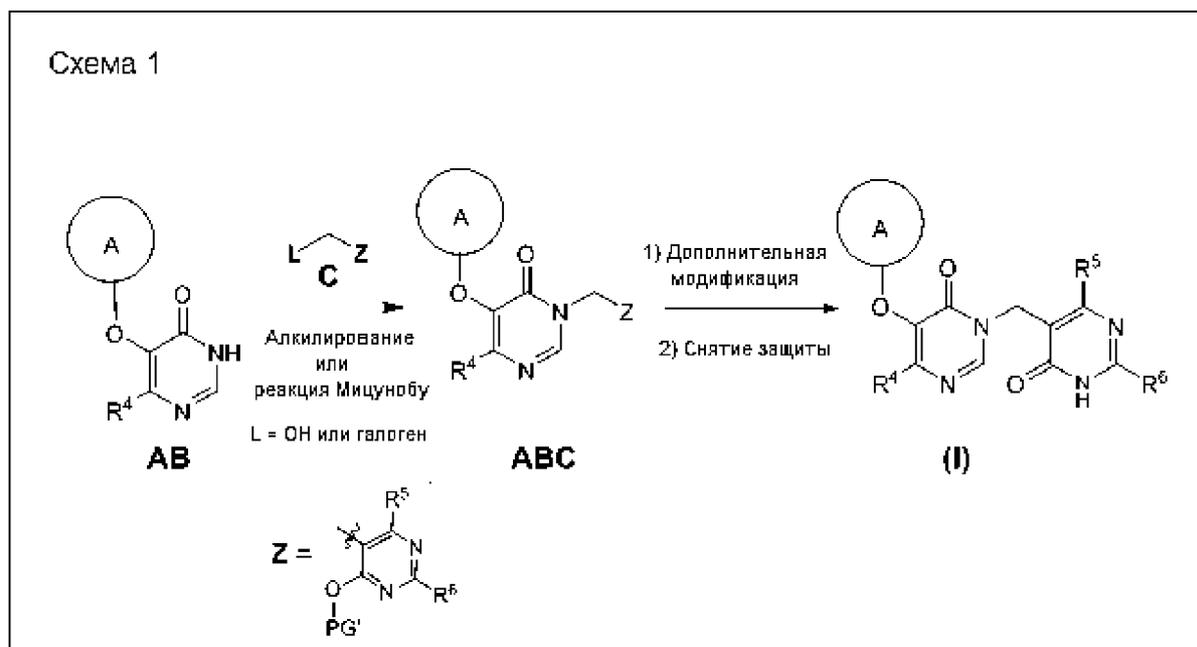


Схема 1 иллюстрирует способ получения соединений формулы I. Промежуточное соединение AB получено в соответствии с процедурами, проиллюстрированными в разделе Промежуточные соединения AB. Реакцию Мицунобу или алкилирование проводили с использованием подходящего бензильного спирта или галогенида пиридинона (промежуточное соединение C), получая промежуточное соединение ABC. Промежуточное соединение C обычно имеет защищенный пиридиноновый фрагмент, который показан на Схеме 1 как Z. Синтез промежуточного соединения C проиллюстрирован в разделе Промежуточные соединения C. Полученное в результате промежуточное соединение ABC может необязательно подвергаться дополнительной модификации, с последующей стадией снятия защиты, с получением соединений формулы I.

СХЕМА 2

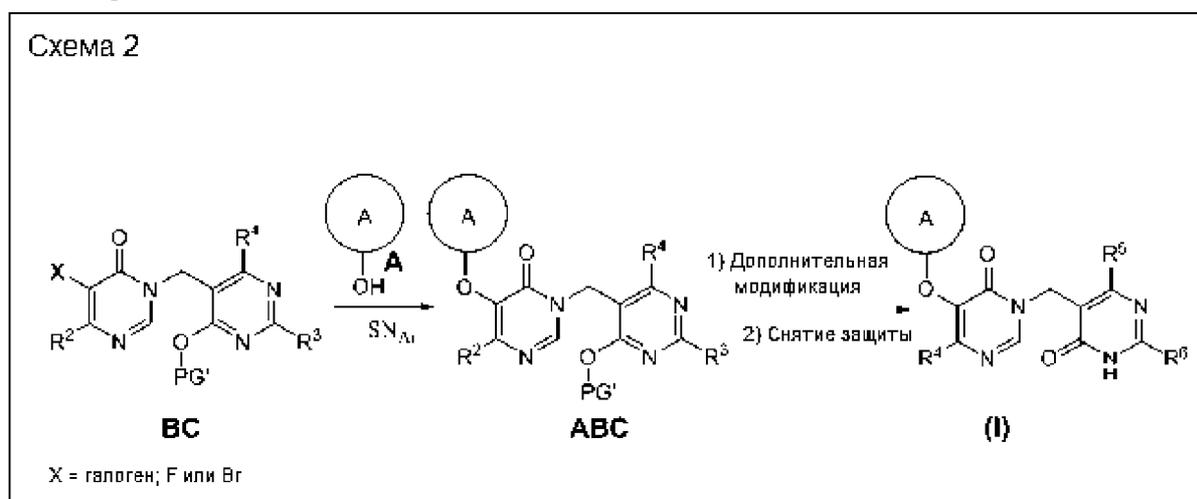


Схема 2 иллюстрирует другой способ получения соединений формулы I. Для получения промежуточного соединения ABC используют реакцию SN_{Ar} между фенолом A (либо коммерчески доступны, либо полученным с использованием процедур, показанных

в разделе Промежуточные соединения А) и промежуточного соединения ВС (полученного с использованием процедур, показанных в разделе Промежуточные соединения ВС). Пиримидиновое кольцо С как правило защищено защитной группой (PG'), такой как метил или группой РМВ. Полученное промежуточное соединение АВС может затем необязательно подвергаться дополнительной модификации с последующей стадией снятия защиты, с получением соединений формулы I.

Реакции, чувствительные к влаге или воздуху, проводили в атмосфере азота или аргона с использованием безводных растворителей и реагентов. Реакции, проводимые с использованием микроволнового излучения, обычно проводили с использованием установки Emrys Optimizer производства Personal Chemistry или установки Initiator производства Biotage. Концентрирование растворов проводили на роторном испарителе при пониженном давлении.

Ход реакций контролировали либо аналитической тонкослойной хроматографией (TLC), обычно проводимой на пластинах для TLC с предварительно нанесенным покрытием силикагелем E. Merck 60F-254 с толщиной слоя 0,25 мм, либо аналитической жидкостной хроматографией-масс-спектрометрией (LC-MS). Обычно использовали аналитическую систему LC-MS, состоящую из установки Waters ZQ™ с ионизацией электрораспылением, работающую в режиме обнаружения положительных ионов с помощью HPLC Agilent серии 1100 с автоматическим отбором проб. Колонка обычно представляла собой Waters Xterra MS C18, 3,0 x 50 мм, 5 мкм, или Waters Acquity UPLC® ВЕН C18 1,0 x 50 мм, 1,7 мкм. Скорость потока составляла 1 мл/мин, а объем инъекции составлял 10 мкл. УФ-детектирование проводили в диапазоне 210-400 нм. Подвижная фаза состояла из растворителя А (вода плюс 0,05% TFA) и растворителя В (ацетонитрил плюс 0,05% TFA) с градиентом 100% растворителя А в течение 0,7 мин с переходом на 100% растворитель В в течение 3,75 мин, выдерживания в течение 1,1 мин, затем переход к 100% растворителя А в течение 0,2 мин. Анализ LC-MS проводили с использованием системы Waters Classing Aquity, оснащенной детекторами TUV и MS, и масс-спектрометра Waters SQD, Shimadzu 20 UV при 254 и 220 нм, с масс-спектрометром Shimadzu 2010 или 2020 или HPLC Agilent 1200 с DAD/ELSD и G6110 MSD, с использованием одного из следующих условий: 1) колонка Ascentis Express C18 (3×50 мм) 2,7 мкм, с использованием подвижной фазы, содержащей А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде и В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, с градиентом от 90:10 (А:В) до 5:95 (А:В) в течение 6 минут, при скорости потока 1,8 мл/мин, УФ-детектирование при 210 нм; 2) колонка Aquity ВЕН C18, (1,0×50 мм) 1,7 мкм, с использованием подвижной фазы, содержащей А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде и В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, с градиентом от 90:10 (А:В) до 5:95 (А:В) в течение 2 минут при скорости потока 0,3 мл/мин, УФ-детектирование при 215 нм; 3) колонка Agilent YMC J'Sphere H-80 (3×50 мм) 5 мкм, с использованием подвижной фазы, содержащей А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде и В: ацетонитрил, с градиентом от 95:5 (А:В) до 0:100 (А:В) в течение 3,6 мин, и 0:100 (А:В) в течение 0,4 мин при скорости потока 1,4 мл/мин,

УФ-детектирование при 254 и 220 нм, и квадрупольный масс-спектрометр Agilent 1100; 4) колонка Agilent TC-C18 (2,1×50 мм) 5 мкм, с использованием подвижной фазы, содержащей А: 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде и В: 0,01875% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, с градиентом от 90:10 (А:В) в течение 0,4 мин от 90:10 до 0:100 (А:В) в течение 3 минут, и 10:90 (А:В) в течение 0,6 мин, при скорости потока 0,8 мл/мин, УФ-детектирование при 254 и 220 нм, и квадрупольный масс-спектрометр Agilent 6110.

Очистку с помощью препаративной HPLC обычно выполняли с использованием либо масс-спектрометрической системы, либо системы без контроля массой. Обычно очистку выполняли на рабочей станции Waters Chromatography Workstation, с системой LC-MS, состоящей из: одноквадратной системы MS Waters ZQ™ с ионизацией электрораспылением, градиентного насоса Waters 2525, инжектора/коллектора Waters 2767, детектора Waters 996 PDA, при условиях: MS 150-750 а.е.м., положительное электрораспыление, отбор по сигналу MS, и колонка Waters SUNFIRE® c-18 5 мкм, 30 мм (ID) x 100 мм. Подвижные фазы состояли из смесей ацетонитрила (10-100%) в воде, содержащей 0,1% TFA. Скорость потока поддерживали на уровне 50 мл/мин, объем инъекции составлял 1800 мкл, диапазон УФ-детектирования составлял 210-400 нм. В качестве альтернативной препаративной HPLC использовали рабочую станцию Gilson, состоящую из: инжектора/коллектора Gilson GX-281, детектора Gilson UV/VIS-155, насосов Gilson 333 и 334, с использованием одной из следующих колонок: Phenomenexd Synergi C18 (150 мм x 30 мм x 4 микрон), YMC-Actus Pro C18 (150 мм x 30 мм x 5 микрон), Xtimate C18 (150 мм x 25 мм x 5 микрон), Boston Green ODS (150 мм x 30 мм x 5 микрон), XSELECT C18 (150 мм x 30 мм x 5 микрон) и Waters XSELECT C18 (150×30×5 микрон). Условия включали либо высокий pH (элюент 0-100% ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% об./об., 10 мМ NH₄HCO₃ или 0,05% NH₄OH), либо низкий pH (0-95% элюент ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% об./об. TFA). Объем инъекции составлял от 1000 до 8000 мкл, диапазон УФ-детектирования составлял 210-400 нм. Градиенты подвижной фазы оптимизировали для отдельных соединений.

Флэш-хроматографию выполняли как правило с использованием устройства для флэш-хроматографии Biotage® (Dyax Corp.), прибора ISCO CombiFlash® Rf или ISCO CombiFlash® Companion XL, на силикагеле (32-63 мкм, размер пор 60 Å) в предварительно упакованных картриджах указанного размера.

Хиральное разделение SFC проводили на установке Sepiate Prep SFC 100, Multigram II (MG II), THAR80 prep SFC или Waters SFC (80, 200 или 350), с использованием следующих условий: Хиральный метод А: колонка AD-H, 15% этанол/CO₂; Хиральный метод В: колонка AD-H, 20% IPA/CO₂; Хиральный метод С: колонка AS-H, 20% MeOH/CO₂; Хиральный метод D: колонка AD-H, 20% этанол/CO₂; Хиральный метод E: колонка Lux Cellulose-4, 30% этанол/CO₂; Хиральный метод F: колонка IA, 15% этанол/CO₂; Хиральный метод G: колонка IA, 40% метанол/CO₂; Хиральный метод H: колонка AD-H, 10% метанол/CO₂; Хиральный метод I: колонка AD-H, 30% этанол/CO₂; Хиральный метод J: колонка AD-H, 40% этанол/CO₂; и Хиральный

метод К: колонка IG, 12% метанол/CO₂. Хиральную аналитическую хроматографию наиболее часто выполняли на одной из колонок CHIRALPAK[®] AS, CHIRALPAK[®] AD, CHIRALCEL[®] OD, CHIRALCEL[®] IA или CHIRALCEL[®] OJ (250×4,6 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.), используя в качестве изократических систем смеси растворителей с указанным процентным содержанием этанола в гексане (% Et/Hex) или изопропанола в гептане (% IPA/Hept). Хиральную препаративную хроматографию проводили на одной из колонок CHIRALPAK AS, of CHIRALPAK AD, CHIRALCEL[®] OD, CHIRALCEL[®] IA, CHIRALCEL[®] OJ (20×250 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.), используя в качестве изократических систем растворителей смеси растворителей, указанных для хиральной аналитической хроматографии или в условиях сверхкритической жидкости (SFC).

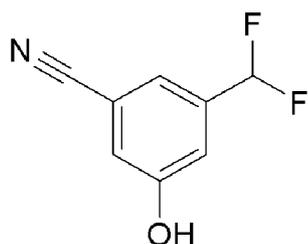
Протонный или ¹H ЯМР регистрировали с использованием ЯМР-спектрометра Varian Unity-Inova 400 МГц с зондом Varian 400 ATB PFG 5 мм, Nalorac DBG 400-5 или Nalorac IDG 400-5, MR-спектрометра Varian-400MHz с зондом Auto X ID PFG Probe 5 мм, спектрометра Varian 400MHz VNMRS с зондом PFG 4Nuc Probe 5 мм, или спектрометра Bruker AvanceIII 500MHz с зондом PABBO Probe 5 мм, в соответствии со стандартными аналитическими методами, если не указано иное, и получали данные спектрального анализа. Спектры ¹H ЯМР получали в растворах CDCl₃, если не указано иное. Химические сдвиги указаны в миллионных долях (мд). Тетраметилсилан (TMS) использовали в качестве внутреннего стандарта в растворах CD₃Cl, а остаточный пик CH₃OH или TMS использовали в качестве внутреннего стандарта в растворах CD₃OD. Константы взаимодействия (J) представлены в герцах (Гц).

Понятно, что хиральный центр в соединениях может существовать в стереоконфигурации «S» или «R», или в обеих конфигурациях для смесей. Внутри молекулы каждая связь, проведенная как прямая линия от хирального центра, охватывает каждый из (R) и (S) стереоизомеров, а также их смеси, если не указано иное. Соединения в Примерах 17, 18, 28-36, 43, 44, 53 и 54 содержат хиральный центр. Смесь изомеров, полученную в каждом из Примеров 17, 18, 28-36, 43, 44, 53 и 54, разделяли, получая один или оба изомера А (более быстро элюируемый изомер) и изомер В (более медленно элюируемый изомер), исходя из их наблюдаемого порядка элюирования, как указано в Примерах. Время элюирования и/или порядок элюирования разделенных изомеров могут отличаться, если они выполняются в условиях, отличных от условий, используемых и указанных в Примерах. Абсолютная стереохимия (R или S) хирального центра в каждом из разделенных «А» и/или «В» стереоизомеров в Примерах 17, 18, 28-36, 43, 44, 53 и 54 не была определена, и «А» и «В» относятся только к порядку элюции при выполнении очистки в указанных условиях. Звездочка (*) может использоваться на соответствующих изображениях химической структуры соединений по Примерам для обозначения хирального центра.

Пример	Условия очистки
17	SFC Chiralpak IC-H, 250 x 30 мм ID, 5 мкм, IPA/CO ₂ =45%, 80 мл/мин.

18	SFC Chiralpak IC-H, 250 x 30 мм ID, 5 мкм, этанол/CO ₂ =45%, 80 мл/мин.
32	SFC Chiralpak IC-H, 250 x 30 мм ID, 5 мкм, IPA/CO ₂ =30%, 60 мл/мин.
33	SFC Chiralpak IC-H, 250 x 30 мм ID, 5 мкм, IPA/CO ₂ =30%, 60 мл/мин.
34	SFC Chiralpak IC-H, 250 x 30 мм ID, 5 мкм, IPA/CO ₂ =45%, 73 мл/мин.
35	SFC Chiralpak IC-H, 250 x 30 мм ID, 5 мкм, IPA/CO ₂ =20%, 60 мл/мин.
36	SFC Chiralpak IC-H, 250 x 30 мм ID, 5 мкм, IPA/CO ₂ =20%, 60 мл/мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ А
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А01



3-(дифторметил)-5-гидроксибензонитрил

Стадия 1: 3-хлор-5-((4-метоксибензил)окси)бензонитрил.

К раствору 3-хлор-5-гидроксибензонитрила (30 г, 0,20 моль) в ACN (300 мл) добавляли PMBCl (34 г, 0,21 моль) и K₂CO₃ (55 г, 0,4 ммоль), затем смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (2% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,33 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).

Стадия 2: 3-((4-метоксибензил)окси)-5-винилбензонитрил

К раствору 3-хлор-5-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила (50 г, 0,18 моль) в диоксане/H₂O (400 мл/80 мл) добавляли винилтрифторборат калия (25 г, 0,18 моль), K₂CO₃ (50 г, 0,36 моль), X-Phos (17 г, 36 ммоль) и Pd(OAc)₂ (4,1 г, 18 ммоль) в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до КТ полученную смесь фильтровали и экстрагировали EtOAc (3 x 400 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (1-2% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,63 (дд, J=17,6, 12,0 Гц, 1H), 5,78 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,38 (д, J=12,0 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

Стадия 3: 3-формил-5-((4-метоксибензил)окси)бензонитрил

К перемешиваемому раствору 3-((4-метоксибензил)окси)-5-винилбензонитрила (28 г, 0,1 моль) в диоксане/H₂O (180 мл/60 мл) добавляли 2,6-лутидин (22 г 0,2 моль), OsO₄ (1,3 г, 5 ммоль) и NaIO₄ (43 г, 0,2 моль), смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 3 часов. По завершении реакции смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (2-10% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,95 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).

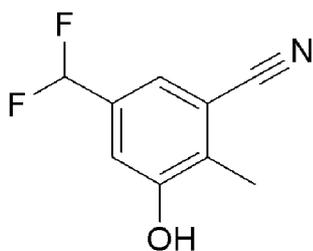
Стадия 4: 3-(дифторметил)-5-((4-метоксибензил)окси)бензонитрил

К перемешиваемому раствору 3-формил-5-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила (22 г, 82 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли DAST (106 г, 0,6 моль) при температуре 0°C в атмосфере N₂, затем смесь перемешивали в течение 3 часов при КТ. По завершении реакции смесь гасили водой, экстрагировали DCM (3 x 200 мл). Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 5: 3-(дифторметил)-5-гидроксибензонитрил

Раствор 3-(дифторметил)-5-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила (23,7 г, 82 ммоль) в TFA/TFAA (100 мл/50 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 часов. По завершении реакции полученную смесь гасили насыщенным водным NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,66 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,97 (т, J=56,0 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A02



Стадия 1: 5-формил-2-метилбензонитрил

В 20-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор 5-бром-2-метилбензонитрила (750 г, 38,26 моль) в тетрагидрофуране (6 л), добавляли по каплям при -78°C n-BuLi (1,54 л, 38,26 моль), полученный раствор перемешивали в течение 30 минут, добавляли по каплям N, N-диметилформамид (295 г, 4,04 моль, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут в ванне с жидким азотом, а затем реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (5 л). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 5 л). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 2: 3-бром-5-формил-2-метилбензамид

В 3-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продуемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор 5-формил-2-метилбензонитрила (245 г, 1,69 моль) в серной кислоте (980 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C, добавляли 3 порциями 1-бромпирролидин-2,5-дион (300 г, 1,69 моль). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 30 минут. Затем реакцию гасили добавлением 5 л воды/льда и перемешивали в течение 1 часа. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3: 3-бром-5-формил-2-метилбензонитрил

В 20-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продуемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор 3-бром-5-формил-2-метилбензамида (500 г, 2,07 моль) в дихлорметане (10 л), пиридин (524,5 г, 6,63 моль). Полученный раствор перемешивали при 0°C, добавляли по каплям 2,2,2-трифторацетат (1305 г, 6,21 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем гасили смесью вода/лед (5 л) и экстрагировали DCM (3 x 5 л). Органические слои объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (20% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение.

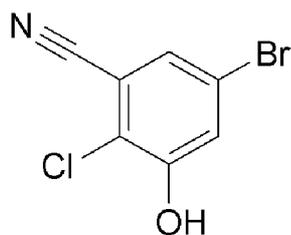
Стадия 4: 3-бром-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К раствору 3-бром-5-формил-2-метилбензонитрила (360 г, 1,61 моль) в дихлорметане (5,4 л) при комнатной температуре добавляли по каплям DAST (260 г, 1,61 моль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем гасили водой/льдом (3 л). Полученный раствор экстрагировали DCM (3 x 5 л). Органические слои объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 5: 5-(дифторметил)-3-гидрокси-2-метилбензонитрил

К раствору 3-бром-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрила (320 г, 1,30 моль) в 1,4-диоксане (1,6 л) добавляли раствор KOH (146 г, 2,60 моль) в воде (1,6 л), Pd₂(dba)₃ (67 г, 64,92 ммоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (55 г, 129,53 ммоль). Полученную смесь продували азотом (3 x) и перемешивали при 90°C в течение 1 часа, а затем распределяли между ледяной водой (4 л) и EtOAc (3 x 2 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (33% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 182 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,65 (с, 1H), 7,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 2,34 (д, J=1,3 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A03



5-бром-2-хлор-3-гидроксибензонитрил

Стадия 1: 2-амино-5-бром-3-фторбензонитрил

К перемешиваемому раствору 2-амино-3-фторбензонитрила (10 г, 73,5 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NBS (13,07 г, 73,5 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь разбавляли водой (50 мл). Образовавшийся осадок удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 215 и 217 (M+1).

Стадия 2: 5-бром-2-хлор-3-фторбензонитрил

К смеси 2-амино-5-бром-3-фторбензонитрила (9 г, 41,9 ммоль), хлорида меди (I) (12,43 г, 126 ммоль) и хлорида меди (II) (19,70 г, 146 ммоль) в ACN (80 мл) при 0°C добавляли трет-бутилнитрит (19,91 мл, 167 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (3 x 50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (10-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

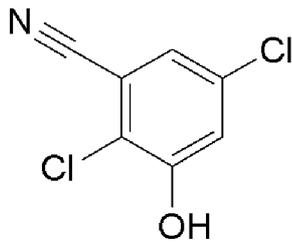
Стадия 3: 5-бром-2-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)бензонитрил.

К перемешиваемому раствору (4-метоксифенил)метанола (2,475 г, 17,91 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C добавляли NaN (0,931 г, 23,29 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут добавляли 5-бром-2-хлор-3-фторбензонитрил (4,2 г, 17,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов, затем распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (3 x 50 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (15-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 4: 5-бром-2-хлор-3-гидроксибензонитрил

Раствор 5-бром-2-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила (3,5 г, 9,93 ммоль) в TFA (10 мл) и DCM (50 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 часов. По завершении реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (15-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A04



2,5-дихлор-3-гидроксибензонитрил

Стадия 1: 2-амино-5-бром-3-фторбензонитрил

К перемешиваемому раствору 2-амино-3-фторбензонитрила (5 г, 36,7 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (5,15 г, 38,6 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Смесь распределяли между водой (200 мл) и EtOAc (2 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 300 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без очистки. MS: 171,1 (M+1).

Стадия 2 2,5-дихлор-3-фторбензонитрил

К смеси 2-амино-5-хлор-3-фторбензонитрила (6,217 г, 36,4 ммоль), хлорида меди (I) (10,82 г, 109 ммоль) и хлорида меди (II) (17,15 г, 128 ммоль) в ACN (60 мл) при 25°C добавляли в течение 1 часа трет-бутилнитрит (17,34 мл, 146 ммоль). Реакционную смесь разбавляли водой (180 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 120 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (10-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 7,51 (дд, J=2,26, 1,65 Гц, 1H), 7,44-7,47 (м, 1H).

Стадия 3: 2,5-дихлор-3-((4-метоксибензил)окси)бензонитрил

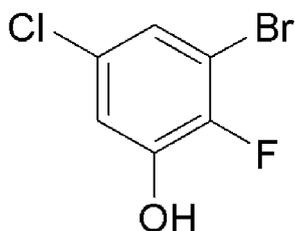
К перемешиваемому раствору (4-метоксифенил)метанола (2,75 г, 19,89 ммоль) в DMF (40 мл) при 0°C добавляли NaN (1,034 г, 25,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем добавляли 2,5-дихлор-3-фторбензонитрил (3,78 г, 19,89 ммоль), а затем перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение. MS: 308,1 (M+1).

Стадия 4: 2,5-дихлор-3-гидроксибензонитрил

К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-3-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила (6,13 г, 19,89 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли TFA (20 мл), а затем перемешивали при 25°C в течение 1 часа. По окончании реакции реакционную смесь выливали в нас. водн. NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали DCM (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в

заголовке соединение, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. MS: 187,9 (M-1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A05



3-бром-5-хлор-2-фторфенол

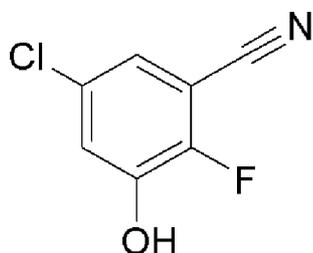
Стадия 1: 2-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

К раствору 2-бром-4-хлор-1-фторбензола (300 г, 1,43 моль) в гексане (4,5 л) после трехкратной продувки азотом добавляли B_2Pin_2 (363,7 г, 1,43 моль), $Ir[(Ome)(1,5-COD)]_2$ (14,2 г, 21,42 ммоль), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутилпиридин-2-ил) пиридин (11,5 г, 42,85 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 2: 3-бром-5-хлор-2-фторфенол

К раствору 2-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (385 г, 1,15 моль) в THF (3,85 л) при 0°C добавляли раствор гидроксида натрия (138 г, 3,45 моль) в воде (3 л), 35% водн. перекиси водорода. (390 г, 3,44 моль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 часов и гасили насыщ. водн. раствором $Na_2S_2O_3$. После доведения pH раствора до 3-4 с помощью HCl (1M) полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 3 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-90% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,31 (шир. с, 1H), 7,47 (дд, $J=2,4, 4,4$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=2,4, 7,6$ Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A06

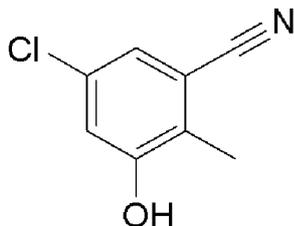


5-хлор-2-фтор-3-гидроксибензонитрил

К раствору 3-бром-5-хлор-2-фторфенола (86 г, 343 ммоль) в NMP (860 мл) добавляли одной порцией CuCN (154 г, 1,72 моль, 5,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 180°C в течение 2 часов, затем распределяли между ледяной

водой (1 л) и EtOAc (3 x 800 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (2-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,33 (шир. с, 1H), 7,49 (дд, $J=2,5, 4,5$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=2,5, 7,6$ Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A07



5-хлор-3-гидрокси-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 2,3-дифторбензальдегид

К охлажденному до -78°C раствору 1,2-дифторбензола (1668 г, 14,62 моль) в THF (16,7 л) при перемешивании по каплям в течение 60 минут добавляли раствор $n\text{-BuLi}$ в THF (6,44 л, 16,08 моль). Затем к этой смеси при -78°C при перемешивании добавляли по каплям N, N -диметилформамид (5340 г, 73,06 моль) в течение 60 мин. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl (10 л), затем экстрагировали EtOAc (3 x 10 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (2% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 2: (E)-N-[(2,3-дифторфенил)метилен]гидроксиламин

Смесь 2,3-дифторбензальдегида (2410 г, 16,96 моль) в 70% растворе NH_2OH (672 г, 20,35 моль) в DMFA (10 л) при 20°C перемешивали в течение 3 часов, затем распределяли между водой (6 л) и EtOAc (3 x 8 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (2% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 3: 2,3-дифторбензонитрил

Раствор (E)-N-[(2,3-дифторфенил)метилен]гидроксиламина (2025 г, 12,89 моль) в DMFA (11 л) обрабатывали POCl_3 (5688 г, 37,10 моль). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 часов, затем распределяли между водой (6 л) и EtOAc (3 x 6 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (2% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 4: 2-амино-3-фторбензонитрил

В герметичном реакторе раствор 2,3-дифторбензонитрила (1273 г, 9,15 моль) в EtOH (13 л) барботировали NH₃ (газ). Полученный раствор перемешивали при 140°C в течение 8 часов, охлаждали до КТ, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой (5 л) и МТВЕ (3 x 8 л). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 5: 2-амино-5-хлор-3-фторбензонитрил

Раствор 2-амино-3-фторбензонитрила (934 г, 6,86 моль) в DMFA (14 л) обрабатывали NCS (1008 г, 7,55 моль). Полученный раствор перемешивали при 45°C в течение 2 часов, затем распределяли между ледяной водой (20 л) и EtOAc (3 x 12 л). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (3% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 6: 2-бром-5-хлор-3-фторбензонитрил

К смеси t-BuONO (815 г, 7,88 моль) и CuBr₂ (1365 г, 6,13 моль) в ACN (8 л) при перемешивании добавляли по каплям раствор 2-амино-5-хлор-3-фторбензонитрила (747 г, 4,38 моль) в ACN (7 л) в течение 90 минут. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов и разбавляли водой (15 л), а затем экстрагировали EtOAc (3 x 10 л). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (3% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 7: 5-хлор-3-фтор-2-метилбензонитрил

Смесь 2-бром-5-хлор-3-фторбензонитрила (768 г, 3,28 моль), 1,4-метилбороновой кислоты (297 г, 4,96 моль), карбоната калия (913 г, 6,61 моль) и PdCl₂(dppf) (213 г, 0,33 моль) в дегазированном 1,4-диоксане (4500 мл) и воде (450 мл) перемешивали при 100°C в течение 60 мин, а затем разбавляли водой (4 л) и экстрагировали EtOAc (3 x 6 л). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (3% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 8: 5-хлор-3-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилбензонитрил

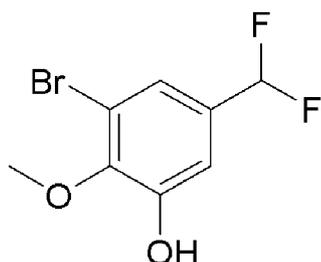
К раствору 4-метоксибензилового спирта (410 г, 2,97 моль) в DMF (3200 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (128 г, 5,33 моль) с последующим добавлением по каплям раствора 5-хлор-3-фтор-2-метилбензонитрила (418 г, 2,46 моль) в DMF (800 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 часов, затем разбавляли ледяной водой (2 л) и экстрагировали EtOAc (3 x 3 л). Органический слой промывали

насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали петролейным эфиром и собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 9: 5-хлор-3-гидрокси-2-метилбензонитрил

Раствор 5-хлор-3-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилбензонитрила (518 г, 1,80 моль) в DCM (1500 мл) обрабатывали TFA (500 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Твердые вещества собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение. MS: 166 (M-1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,67 (с, 1H), 7,3 2-7,33 (д, 1H), 7,07-7,08 (д, 1H), 2,24 (с, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A08



3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенол

Стадия 1: 3-бром-4,5-дигидроксибензальдегид

К раствору 3-бром-4-гидрокси-5-метоксибензальдегида (10 г, 43,3 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли раствор Br_2 (9,00 мл, 95 ммоль) в DCM (100 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут и 25°C в течение 2,5 часов. По завершении реакцию гасили медленным добавлением MeOH (50 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-20%, MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 216,9 (M+1).

Стадия 2: 3-бром-5-гидрокси-4-метоксибензальдегид

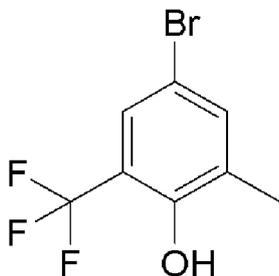
К раствору 3-бром-4,5-дигидроксибензальдегида (6 г, 27,6 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли карбонат лития (4,09 г, 55,3 ммоль). После перемешивания при 45°C в течение 1 часа реакционную смесь обрабатывали MeI (2,59 мл, 41,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение еще 2 часов, затем выливали в ледяную воду (400 мл), доводили pH до ~6 с помощью 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (5-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 231,0 (M+1).

Стадия 3: 3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенол.

К раствору 3-бром-5-гидрокси-4-метоксибензальдегида (3,23 г, 13,98 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DAST (18,47 мл, 140 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, а затем гасили медленным добавлением нас. водн. NaHCO_3

(100 мл), экстрагировали DCM (3 x 50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (3-25% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 253,8 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A09



4-бром-2-метил-6-(трифторметил)фенол

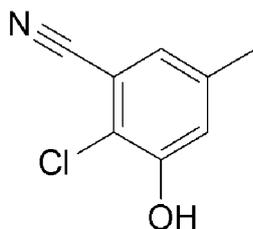
Стадия 1: 4-бром-2-йод-6-(трифторметил)фенол

Раствор 4-бром-2-(трифторметил)фенола (4 г, 16,60 ммоль), KI (16 г, 96 ммоль) и I_2 (8,5 г, 33,5 ммоль) в воде (50 мл) обрабатывали $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (200 мл) и перемешивали при 30°C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь нейтрализовали HCl (6M) до pH 7, и осадок собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение. MS: 366,7 (M+1).

Стадия 2: 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)фенол

К раствору 4-бром-2-йод-6-(трифторметил)фенола (5 г, 13,63 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,374 г, 0,409 ммоль) и трифенилфосфин (0,715 г, 2,73 ммоль). Смесь продували N_2 и нагревали при 50°C в течение 10 минут с последующим добавлением иодида меди (I) (0,260 г, 1,363 ммоль). После того как смесь нагревали при 50°C в течение 10 минут, в реакционную смесь добавляли тетраметилстаннан (3,66 г, 20,44 ммоль), и смесь нагревали при 120°C в течение 3 часов. После полного превращения смесь разбавляли насыщ. водн. KF (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 255 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A10



2-хлор-3-гидрокси-5-метилбензонитрил

Стадия 1: 2-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)-5-метилбензонитрил

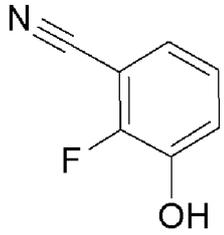
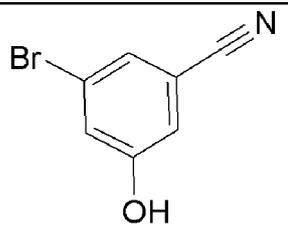
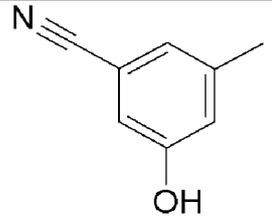
К раствору 5-бром-2-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила (см. стадию 3 для промежуточного соединения А03) (0,350 г, 0,993 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли K_2CO_3 (0,274 г, 1,985 ммоль) и H_2O (1 мл), затем добавляли метилбороновую кислоту (0,059 г, 0,993 ммоль) и комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (0,081 г, 0,099 ммоль). Полученную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 16 часов, а затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (PE 100%), получая указанное в заголовке соединение.

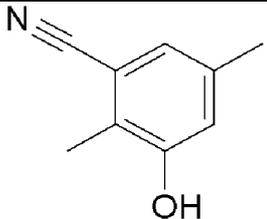
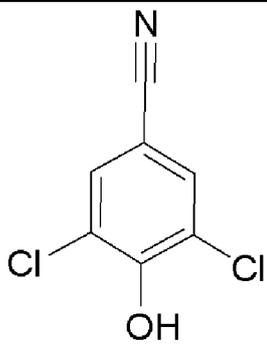
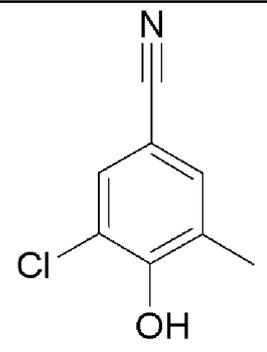
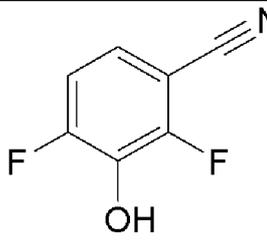
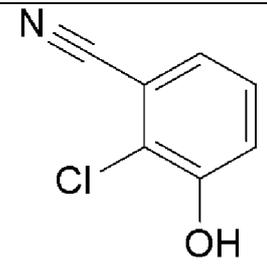
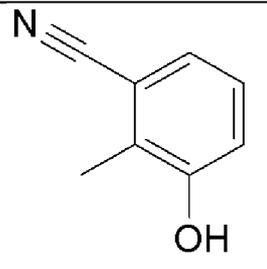
Стадия 2: 2-хлор-3-гидрокси-5-метилбензонитрил

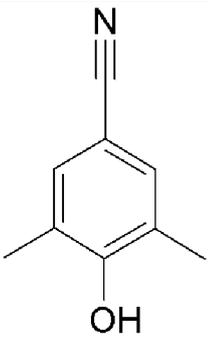
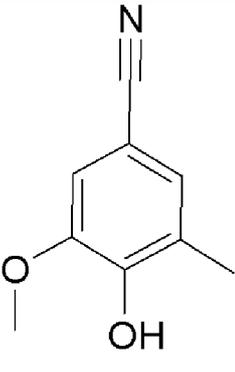
К раствору 2-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)-5-метилбензонитрила (0,185 г, 0,643 ммоль) в DCM (20 мл) при $0^\circ C$ добавляли TFA (0,050 мл, 0,643 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (EtOAc/PE=0-20%), получая указанное в заголовке соединение. MS: 168,0 (M+1).

Промежуточные соединения, указанные в Таблице 1, были приобретены из коммерческих источников.

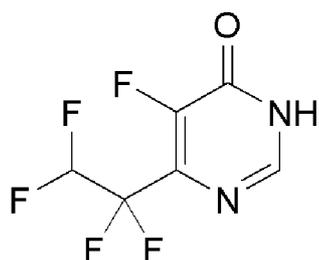
ТАБЛИЦА 1

Пром. соедин.	Структура	Название по ИЮПАК	CAS №
A11		2-фтор-3-гидроксибензонитрил	1000339-24-1
A12		3-бром-5-гидроксибензонитрил	770718-92-8
A13		3-гидрокси-5-метилбензонитрил	95658-81-4

A14	 <p>Chemical structure of 2,5-dimethyl-3-hydroxybenzotrile: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at position 1, hydroxyl groups (-OH) at positions 3 and 4, and methyl groups (-CH₃) at positions 2 and 5.</p>	2,5-диметил-3- гидроксибензонитрил	90563-55-6
A15	 <p>Chemical structure of 3,5-dichloro-4-hydroxybenzotrile: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at position 1, hydroxyl groups (-OH) at positions 4 and 6, and chlorine atoms (-Cl) at positions 3 and 5.</p>	3,5-дихлор-4- гидроксибензонитрил	1891-95-8
A16	 <p>Chemical structure of 3-chloro-4-hydroxy-5-methylbenzotrile: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at position 1, hydroxyl groups (-OH) at positions 4 and 6, a chlorine atom (-Cl) at position 3, and a methyl group (-CH₃) at position 5.</p>	3-хлор-4-гидрокси-5- метилбензонитрил	173900-45-3
A17	 <p>Chemical structure of 2,4-difluoro-3-hydroxybenzotrile: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at position 1, hydroxyl groups (-OH) at positions 3 and 6, and fluorine atoms (-F) at positions 2 and 4.</p>	2,4-дифтор-3- гидроксибензонитрил	1214373-88-2
A18	 <p>Chemical structure of 2-chloro-3-hydroxybenzotrile: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at position 1, hydroxyl groups (-OH) at positions 3 and 6, and a chlorine atom (-Cl) at position 2.</p>	2-хлор-3- гидроксибензонитрил	51786-11-9
A19	 <p>Chemical structure of 3-hydroxy-2-methylbenzotrile: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at position 1, hydroxyl groups (-OH) at positions 3 and 6, and a methyl group (-CH₃) at position 2.</p>	3-гидрокси-2- метилбензонитрил	55289-04-8

A20		4-гидрокси-3,5- диметилбензонитрил	4198-90-7
A21		4-гидрокси-3-метокси-5- метилбензонитрил	173900-47-5

**ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В01**



5-фтор-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-3,4-дигидропиримидин-4-он

Стадия 1: 2,2,3,3-тетрафторпропановая кислота

К раствору гептаоксодихромата калия (1782 г, 6,06 моль) в серной кислоте (2097 г, 21,38 моль) и воде (2400 мл) при перемешивании при 100°C добавляли по каплям 2,2,3,3-тетрафторпропан-1-ол (800 г, 6,06 моль). Полученный раствор перемешивали при 100°C с обратным холодильником в течение 5 часов, а затем экстрагировали МТВЕ (4 x 2 л). Органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использования на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: 2,2,3,3-тетрафтор-N-метокси-N-метилпропанамид

К раствору 2,2,3,3-тетрафторпропановой кислоты (неочищенный продукт с предыдущей стадии, чистота 45%, 1007 г, 3,15 моль) в THF (4600 мл) при 0°C добавляли по каплям сульфурилдихлорид (787,2 г, 6,62 моль) с последующим добавлением по каплям DMF (753,4 г, 10,31 моль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 минут реакционную смесь охлаждали до 0°C, а затем обрабатывали

метокси(метил)амином (1222,5 г, 12,53 моль) и добавляли по каплям ТЕА (1913 г, 18,91 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, а затем гасили ледяной водой (2 л) и экстрагировали МТВЕ (3 л). Органический слой промывали нас. водн. NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и перегоняли, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 3: этил-2,4,4,5,5-пентафтор-3-оксопентаноат

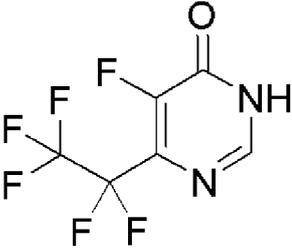
К раствору 2,2,3,3-тетрафтор-N-метокси-N-метилпропанамида (470 г, 2,49 моль) в THF (4700 мл) при -78°C добавляли этил-2-фторацетат (316,2 г, 2,98 моль), 1M раствор LiHMDS в THF (3729 мл, 3,73 моль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов, а затем гасили насыщ. водн. NH_4Cl (1 л). После доведения значения pH раствора до 3 с помощью HCl (1M) реакционную смесь экстрагировали МТВЕ (3 x 2 л). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

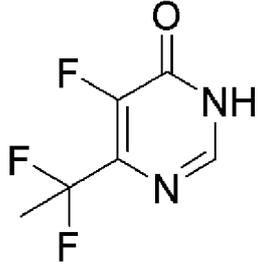
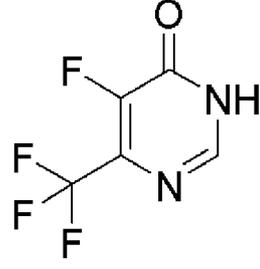
Стадия 4: 5-фтор-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-3,4-дигидропиримидин-4-он

К раствору этил-2,4,4,5,5-пентафтор-3-оксопентаноата (533 г, 2,28 моль) в метаноле (5330 мл) добавляли ацетат формамидина (1185,1 г, 11,38 моль) и метоксид натрия (492 г, 9,11 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем гасили ледяной водой (1,5 л). После того, как значение pH раствора довели до 3 с помощью HCl (2M), полученную смесь экстрагировали МТВЕ (3 x 1 л). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали перекристаллизацией из МТВЕ/РЕ (1:5), получая указанное в заголовке соединение. MS: 212,9 (M-1). ^1H ЯМР: (300 МГц, CD_3OD): δ 8,10 (1H, c), 6,67 ~ 6,38 (1H, m).

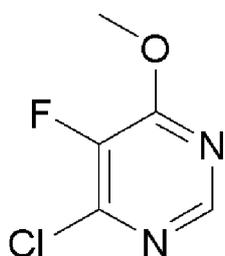
Промежуточные соединения, указанные в Таблице 2, получали в соответствии со Схемой С, используя для этого процедуры, описанные при синтезе промежуточного соединения **B01**, применяя соответствующий фторированный алкильный спирт или его соответствующий кислота/метиловый эфир.

ТАБЛИЦА 2

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
B02		5-фтор-6-(пентафторэтил)-3,4-дигидропиримидин-4-он	231,0 (M-1)

В03		6-(1,1-дифторэтил)-5-фторпиримидин-4(3H)-он	177,1 (M-1)
В04		5-фтор-6-(трифторметил)пиримидин-4(3H)-он	183,0 (M+1)

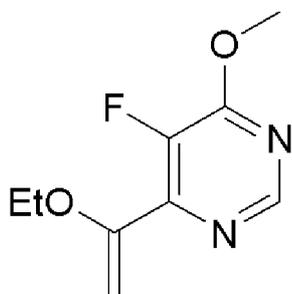
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В05



4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидин

К раствору 4,6-дихлор-5-фторпиримидина (8,0 г, 47,9 ммоль) в MeOH (80 мл) при 0°C добавляли метоксид натрия (3,05 г, 56,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 163,1 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ 8,45 (с, 1H), 4,03 (с, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В06

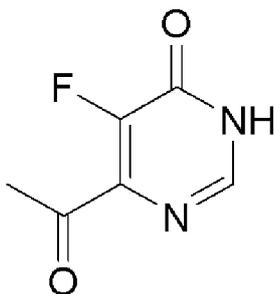


4-(1-этоксивинил)-5-фтор-6-метоксипиримидин

К раствору 4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидина (5,2 г, 28,8 ммоль), трибутил (1-этоксивинил)станнана (12,48 г, 34,5 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли Pd(Ph₃P)₄ (0,5 г,

0,433 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов в атмосфере N₂. По завершении реакции реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои обрабатывали насыщ. водн. KF (80 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем пропускали через фильтр CELITE®. Фильтрат промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-90% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,49 (с, 1H), 5,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,64 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,93 (м, 2H), 1,42 (м, 3H).

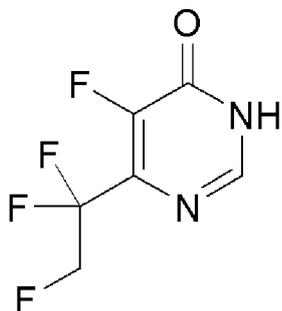
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В07



6-ацетил-5-фторпиримидин-4(3H)-он

К раствору 4-(1-этоксивинил)-5-фтор-6-метоксипиримидина (4,5 г, 20,43 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C добавляли по каплям 6M водн. HCl (20 мл, 120 ммоль). Полученный реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении, поддерживая температуру бани на уровне 40°C, получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,15 (с, 1H), 2,50 (с, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В08



5-фтор-6-(1,1,2-трифторэтил)пиримидин-4(3H)-он

Стадия 1: 2-фтор-1-(5-фтор-6-метоксипиримидин-4-ил)этанон

К суспензии 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторборат) (0,456 г, 1,29 ммоль) в ACN (2 мл) и воде (1 мл) добавляли по каплям в течение 4 часов раствор 4-(1-этоксивинил)-5-фтор-6-метоксипиримидина, **В06** (0,2 г, 0,86 ммоль) в ACN (3 мл), поддерживая температуру ниже 15°C. Затем реакционную

смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут. После завершения реакции смесь экстрагировали EA (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 189,1 (M+1).

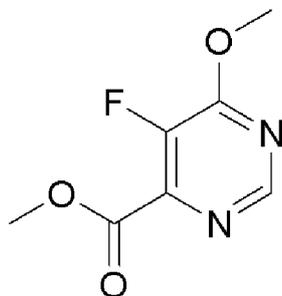
Стадия 2: 5-фтор-4-метокси-6-(1,1,2-трифторэтил)пиримидин

К раствору 2-фтор-1-(5-фтор-6-метоксипиримидин-4-ил)этанона (0,15 г, 0,60 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,578 г, 3,59 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (20% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (с, 1H), 4,99 (т, J=12,0 Гц, 1H), 4,88 (т, J=12,0 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H).

Стадия 3: 5-фтор-6-(1,1,2-трифторэтил)пиримидин-4(3H)-он

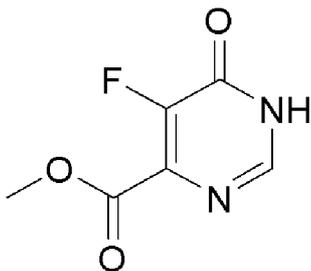
К смеси 5-фтор-4-метокси-6-(1,1,2-трифторэтил)пиримидина (0,05 г, 0,238 ммоль) и KI (0,119 г, 0,714 ммоль) в ACN (15 мл) при КТ добавляли хлортриметилсилан (0,078 г, 0,714 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов, а затем разбавляли EtOAc, промывали водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 197,1 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В09

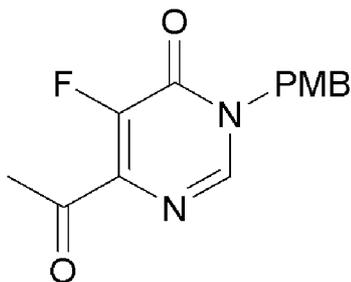


5-фтор-6-метоксипиримидин-4-карбоксилат

В 20-литровый герметичный сосуд, продутый N_2 , помещали раствор 4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидина, **В05** (410 г, 2,52 моль) в MeOH (8,2 л), триэтиламин (1,247 кг, 12,32 моль), PdCl_2dppf (201 г, 246,32 ммоль). Раствор карбонилировали в сосуде в атмосфере CO при давлении 2 бара и нагреве при 50°C в течение 16 часов. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH, а затем разбавляли EtOAc (4 л). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10% EtOAc/гексан), а затем перекристаллизовывали (пропан-2-ол: H_2O =2:7), получая указанное в заголовке соединение MS: 187 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,587 (с, 1H), 4,109-4,075 (с, 3H), 4,003-3,935 (с, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В10Метил-5-фтор-6-гидроксипиримидин-4-карбоксилат

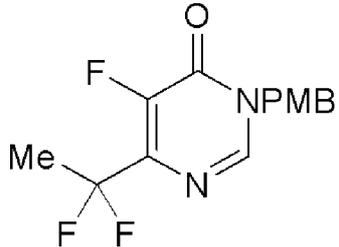
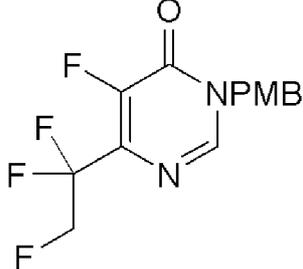
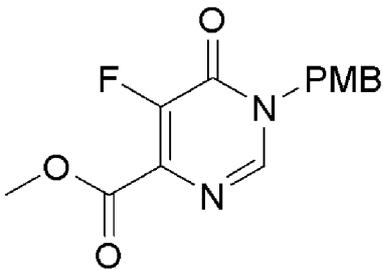
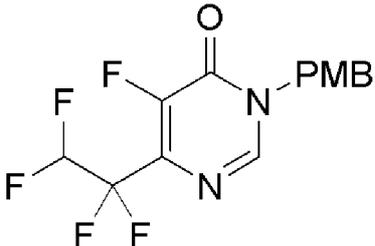
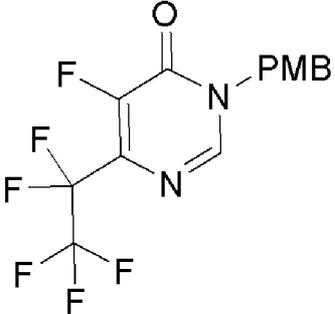
Триметилсилилхлорид (25,7 мл, 201 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемой суспензии метил-5-фтор-6-метоксипиримидин-4-карбоксилата, **В09** (25 г, 134 ммоль) и йодида калия (33,4 г, 201 ммоль) в ACN (300 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ LC-MS показал, что реакция завершилась. Реакцию гасили метанолом (100 мл) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 173,0 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-dd6) 8,12 (с, 1H), 2,59 (с, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В116-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 6-ацетил-5-фторпиримидин-4(3H)-она, **В07** (1,0 г, 5,44 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (2,257 г, 16,33 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут перед добавлением 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (1,023 г, 6,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение еще 6 часов, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 277,1 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,01 (с, 1H), 7,29 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,8, 2H), 5,09 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 2,58 (д, J=8,8, 3H).

Промежуточные соединения, показанные в Таблице 3 получали в условиях, как при синтезе промежуточного соединения **В11**, с использованием соответствующего промежуточного соединения **В**, которое получали, как описано в разделе «Промежуточные соединения В».

ТАБЛИЦА 3

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
B12		6-(1,1-дифторэтил)-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он	299,0
B13		5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2-трифторэтил)пиримидин-4(3H)-он	317,1
B14		метил-5-фтор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат	293,0
B15		5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-он	335,1
B16		5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-он	353,1

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ С01



[4-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиримидин-5-ил]метанол

Стадия 1: метил-4-гидрокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилат

В 10-литровую 4-горлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали 30%-ный раствор NaOCH₃ в MeOH (883 мл), MeOH (5 л), 1,3-диэтил-2-(этоксиметилиден)пропандиоат (350 г, 1,62 моль) и гидрохлорид этанимида (152,3 г, 1,61 моль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Твердые вещества собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение.

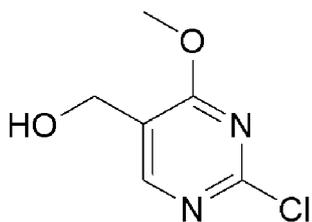
Стадия 2: метил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиримидин-5-карбоксилат

В 20-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор метил-4-гидрокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилата (340 г, 2,02 моль) в 1,4-диоксане (8 л), 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (378 г, 2,42 моль) и Ag₂O (655,9 г, 2,83 моль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 3: [4-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиримидин-5-ил] метанол

В 20-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор метил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиримидин-5-карбоксилата (600 2,08 моль) в THF (7500 мл) при -10°C с последующим добавлением при перемешивании по каплям LАH (2,5M) (835 мл). Полученный раствор перемешивали при -10°C в течение 1 часа, а затем гасили EtOAc (2500 мл) и MeOH (2500 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (1-10% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 261 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,332 (1H, с), 7,358-7,406 (2H, м), 6,888-6,936 (2H, м), 5,417 (2H, с), 4,615 (2H, с), 3,822 (2H, с), 2,641 (3H, с).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C02

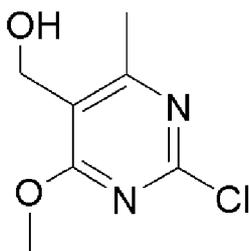


(2-хлор-4-метоксипиримидин-5-ил)метанолСтадия 1: 5-бром-2-хлор-4-метоксипиримидин

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5000 мл, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (160 г, 702,14 ммоль) и MeOH (3200 мл), а затем при 0°C при перемешивании по каплям добавляли MeONa (126,8 г, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор разбавляли водой (1 л). Твердые вещества собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение.

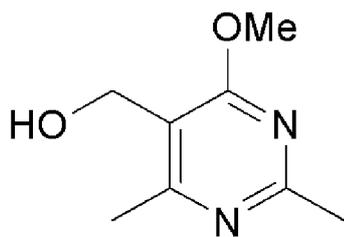
Стадия 2: (2-хлор-4-метоксипиримидин-5-ил)метанол

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5000 мл, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали 5-бром-2-хлор-4-метоксипиримидин (136 г, 608,62 ммоль) и толуол (2500 мл), а затем при перемешивании при -78°C добавляли по каплям n-BuLi (256 мл, 1,05 экв.). После 30 мин перемешивания при -78°C к реакционной смеси добавляли по каплям HCOOCH₂CH₃ (90 г, 1,22 моль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение еще 30 мин, а затем добавляли по каплям MeOH (218 мл) с последующим добавлением NaBH₄ (30 г, 793,02 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение еще 10 минут, затем гасили медленным добавлением воды (1000 мл) и нагревали до 10°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 2000 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали PE (1000 мл) и собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение. MS: 175 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, м.д.): δ 8,36 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,67 (д, J=0,9 Гц, 2H), 4,08 (с, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ С03(2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанол

Промежуточное соединение С03 получали процедурой, аналогичной синтезу промежуточного соединения С02, с использованием 5-бром-2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидина. MS: 189 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ С04



(4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метанол

Стадия 1: 1,3-диэтил-2-(1-гидроксиэтил)пропандиоат

В 50-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор 1,3-диэтил 2-ацетилпропандиоата (5000 г, 24,73 моль) в AcOH (25 л). После этого при 0°C в течение 1 часа добавляли несколькими порциями NaBH₄ (1220 г, 32,25 моль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 3 часов, а затем гасили водой (2 л) и экстрагировали DCM (3 x 5 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (50% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 2: 1,3-диэтил-2-[1-(ацетилокси)этил]пропандиоат

В 50-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор 1,3-диэтил-2-(1-гидроксиэтил)пропандиоата (3800 г, 18,61 моль) в DCM (38 л), уксусный ангидрид (2280 г, 22,35 моль), TEA (3762 г, 37,18 моль) и 4-диметиламинопиримидин (454 г, 3,72 моль). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 16 часов, затем гасили добавлением воды (4 л) и экстрагировали DCM (3 x 5 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (2% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 3: 1,3-диэтил-2-этилиденпропандиоат

В 10-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали 1,3-диэтил-2-[1-(ацетилокси)этил]пропандиоат (3200 г, 12,99 моль). После этого при 80°C при перемешивании добавляли по каплям в течение 40 минут ацетальдегид (1716 г, 38,95 моль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 часов, затем охлаждали до 20°C и гасили добавлением воды (5 л), а затем экстрагировали EtOAc (3 x 2 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0,5% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 4: этил-2,4-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 50 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор гидрохлорида этанимидамида (1060 г, 11,21 моль) в этаноле (30 л) и NaOEt (1380 г, 14,68 моль). Затем при перемешивании при 60°C в течение 30 минут добавляли по каплям раствор 1,3-диэтил

2-этилиденпропандиоата (1700 г, 9,13 моль) в этаноле (4 л). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 2 часов, а затем охлаждали до 20°C. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 5: этил-2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 50 л, продуемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор этил-2,4-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (2500 г, 12,61 моль) в 1,4-диоксане (25 л), карбонат калия (7200 г, 52,09 моль), NBS (2300 г, 12,92 моль), ВРО (78 г, 304,39 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, а затем гасили добавлением воды (10 л). Значение pH раствора довели до 7 с помощью HCl. Полученный раствор экстрагировали DCM (3 x 5 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (5% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 6: этил-4-хлор-2,6-диметилпиримидин-5-карбоксилат

В 50-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продуемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали этил-2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (1100 г, 5,61 моль) и POCl₃ (11 л). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 5 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 7: этил-4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-карбоксилат

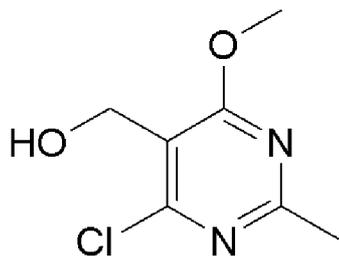
В 50-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продуемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор этил-4-хлор-2,6-диметилпиримидин-5-карбоксилата (2000 г, 9,32 моль) в MeOH. (20 л). Полученный раствор перемешивали при КТ в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (5 л). Полученный раствор экстрагировали DCM (3 x 2 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 8: (4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метанол

В 10-литровую 4-горлую круглодонную колбу, продуемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор этил-4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-карбоксилата (270 г, 1,28 моль) в THF (2,7 л). После этого при 0°C в течение 30 минут несколькими порциями добавляли ЛАН (54 г, 1,42 моль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 часов, а затем гасили добавлением 15% NaOH (65 мл). После перемешивания в течение 1 часа твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

MS: 169 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,678 (с, 2H), 3,988 (с, 3H), 2,562 (с, 3H), 2,493 (с, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C05



(4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метанол

Стадия 1: 4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-карбальдегид

К раствору POCl_3 (31,4 мл, 337 ммоль) при 0°C добавляли DMF (2,90 г, 39,6 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли 2-метилпиримидин-4,6-диол (5 г, 39,6 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 часа реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 10 часов, а затем выливали на лед (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое используют непосредственно на следующей стадии. MS: 190,9 (M+1).

Стадия 2: (4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-ил)метанол

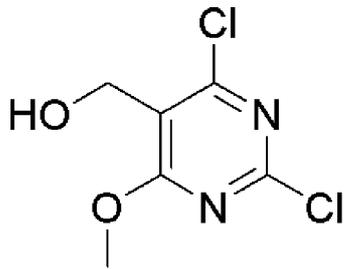
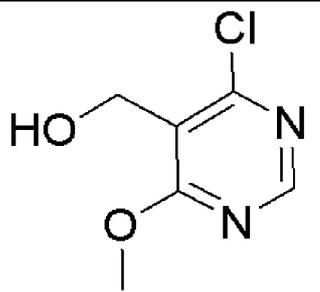
К раствору 4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-карбальдегида (7,57 г, 39,6 ммоль) в MeOH (75 мл) при -40°C добавляли NaBH_4 (1,799 г, 47,6 ммоль), затем смесь перемешивали при 25°C . Через 0,5 часа реакционную смесь гасили H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (5-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 193,1 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,91 (с, 2H), 2,69 (с, 3H).

Стадия 3: (4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метанол

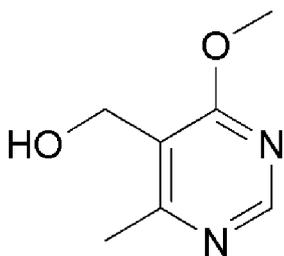
К раствору (4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-ил)метанола (1 г, 5,18 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли метоксид натрия (0,280 г, 5,18 ммоль), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 189,1 (M+1).

Промежуточные соединения, указанные в Таблице 4, получали с использованием процедуры, описанной при синтезе промежуточного соединения C05, но с заменой 4,6-дихлор-2-метилпиримидина-5-карбальдегида на стадии 2 соответствующим замещенным хлор-пиримидин-5-карбальдегидом.

ТАБЛИЦА 4

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
C06		(2,4-дихлор-6-метоксипиримидин-5-ил)метанол	211,4
C07		(4-хлор-6-метоксипиримидин-5-ил)метанол	175,2

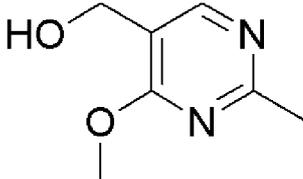
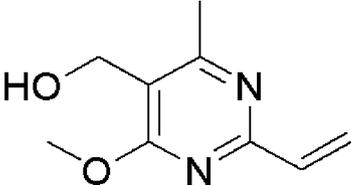
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C08

(4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанол

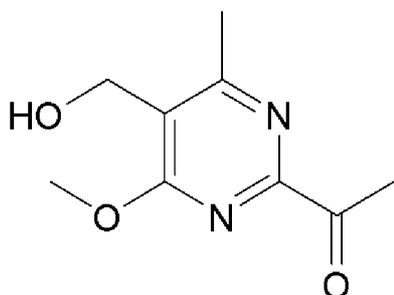
К перемешиваемому раствору (4-хлор-6-метоксипиримидин-5-ил)метанола (5 г, 28,6 ммоль) в THF (100 мл) в укупоренном сосуде добавляли Cs₂CO₃ (18,66 г, 57,3 ммоль) и триметилбороксин (7,19 г, 57,3 ммоль). После дегазации азотом в течение 5 минут добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (2,339 г, 2,86 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 7 часов, а затем фильтровали через CELITE®, промывали EtOAc и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (50-80% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 155,2 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,332 (1H, с), 7,358-7,406 (2H, м), 6,888-6,936 (2H, м), 5,417 (2H, с), 4,615 (2H, с), 3,822 (2H, с), 2,641 (3H, с).

Промежуточные соединения, указанные в Таблице 5, получали с использованием процедуры, описанной при синтезе промежуточного соединения C08, но с заменой (4-хлор-6-метоксипиримидин-5-ил)метанола на (2-хлор-4-метоксипиримидин-5-ил)метанол, и с использованием метилбороновой кислоты или винилбороновой кислоты.

ТАБЛИЦА 5

Пром. соедин.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
C09		(4-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метанол	155,0
C10		(4-метокси-6-метил-2-винилпиримидин-5-ил)метанол	181,3

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C11



1-(5-(гидроксиметил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)этан-1-он

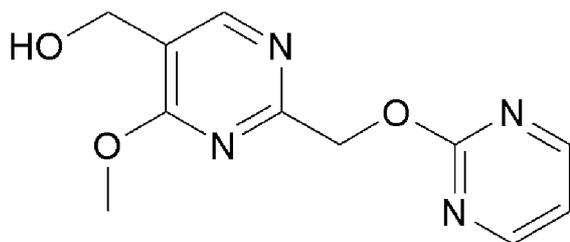
Стадия 1: (2-(1-этоксивинил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанол

К перемешиваемому раствору (2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанола (80 мг, 0,424 ммоль) в DMF (1 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd(Ph₃P)₄ (49,0 мг, 0,042 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои обрабатывали насыщ. водн. KF (20 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 минут перед фильтрованием через CELITE®. Фильтрат промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,71 (шир. с, 2H), 4,58 (д, J=1,47 Гц, 1H), 3,94-4,11 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 1,49 (т, J=7,03 Гц, 3H).

Стадия 2: 1-(5-(гидроксиметил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)этан-1-он

К раствору (2-(1-этоксивинил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанола (130 мг, 0,580 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в EtOAc (5 мл.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 4,52 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,55 (с, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ С12



(4-метокси-6-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)пиримидин-5-ил)метанол

Стадия 1: 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидин

К раствору (2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанола (0,8 г, 4,24 ммоль) в THF (14 мл) добавляли 1H-имидазол (0,866 г, 12,72 ммоль) и трет-бутилхлордифенилсилан (1,749 г, 6,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, а затем гасили водой и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (1,25% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 472,2 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,03 (с, 9H) 2,54 (с, 3H) 3,80 (с, 3H) 4,70 (с, 2H) 7,34-7,49 (м, 6H) 7,66 (dd, J=7,95, 1,34 Гц, 4H).

Стадия 2: 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метил-2-винилпиримидин

К раствору 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидина (1,4 г, 3,28 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) добавляли K₂CO₃ (0,906 г, 6,56 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (1,010 г, 6,56 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0,240 г, 0,328 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов, а затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (2% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 419,3 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,04 (с, 9H) 2,56 (с, 3H) 3,83 (с, 3H) 4,74 (с, 2H) 5,67 (дд, J=10,30, 1,97 Гц, 1H) 6,51-6,62 (м, 1H) 6,71-6,82 (м, 1H) 7,34-7,48 (м, 6H) 7,69 (дд, J=7,89, 1,32 Гц, 4H).

Стадия 3: 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-карбальдегид

К раствору 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метил-2-винилпиримидина (1,2 г, 2,87 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (10 мл) добавляли оксид осмия (VIII) (0,018 г, 0,072 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (0,860 г, 8,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут перед добавлением периодата натрия (2,269 г, 10,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 часов, а затем гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл) и

экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали 1M HCl, насыщенным соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 421,3 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,03 (с, 9H) 2,68 (с, 2H) 3,86-3,93 (м, 2H) 4,79 (с, 2H) 7,34-7,49 (м, 6H) 7,61-7,70 (м, 4H) 9,95 (с, 1H).

Стадия 4: 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)метанол

К раствору 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-карбальдегида (0,65 г, 1,545 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли Zn(BH₄)₂ (0,386 мл, 0,386 ммоль) при -10-0°C. Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, затем гасили 4н. HCl (5 мл), разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 423,3 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,99-1,11 (м, 13H) 2,59 (с, 3H) 3,81 (с, 3H) 4,68 (с, 2H) 4,74 (с, 2H) 7,33-7,49 (м, 8H) 7,63-7,70 (м, 5H).

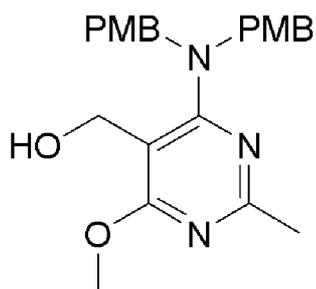
Стадия 5: 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)пиримидин

К раствору 5-(((трет-бутилдифенил)окси)метил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)метанола (90 мг, 0,213 ммоль) в *трет*-BuOH (5 мл) при 50°C добавляли 2-хлорпиримидин (24,39 мг, 0,213 ммоль) и *t*-BuOK (59,7 мг, 0,532 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без очистки. MS: 501,3 (M+1).

Стадия 6: (4-метокси-6-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)пиримидин-5-ил)метанол

К раствору 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)пиримидина (130 мг, 0,260 ммоль) в THF (3 мл) при 20°C добавляли TBAF (82 мг, 0,260 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (100% EtOAc), получая указанное в заголовке соединение. MS: 263,1 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C13



(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метанол

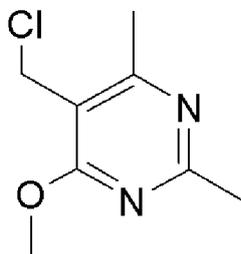
Стадия 1: 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-хлор-2-метилпиримидин-5-карбальдегид.

4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-карбальдегид (600 мг, 3,14 ммоль) растворяли в DCM (15,7 мл) и охлаждали до 0°C, после чего добавляли основание Хунига (1207 мкл, 6,91 ммоль) с последующим добавлением бис(4-метоксибензил)амина (889 мг, 3,46 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 4 часов. Реакционную смесь добавляли к DCM (20 мл). Раствор промывали водой (2 x 10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-50% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 412,2 (M+1).

Стадия 2: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метанол

В колбу помещали 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-хлор-2-метилпиримидин-5-карбальдегид (1,2 г, 2,91 ммоль) и растворяли в THF (14,57 мл), а затем охлаждали до -78°C, добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH) (1,382 мл, 5,83 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 50 минут. Добавляли при 0°C NaBH₄ (0,110 г, 2,91 ммоль) и дополнительно перемешивали в течение 1 часа. К раствору при 0°C добавляли воду (1000 мкл) и перемешивали в течение 10 минут. Затем раствор переносили в DCM (20 мл), промывали водой (2 x 10 мл), и органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 410,3 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C14



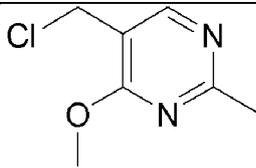
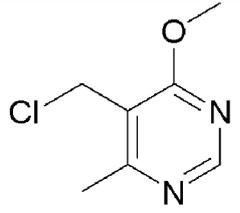
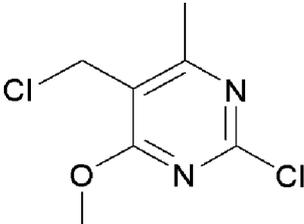
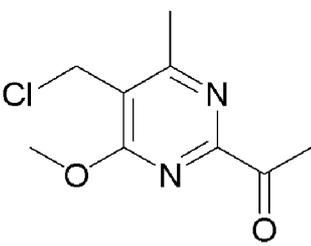
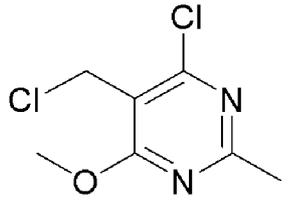
5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидин

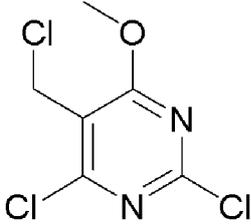
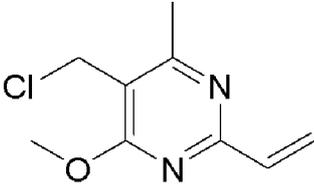
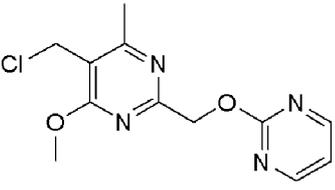
К перемешиваемому раствору (4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метанола, **C04** (1 г, 5,95 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли DIPEA (3,12 мл, 17,84 ммоль) и MsCl (1,390 мл, 17,84 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов, затем разбавляли водой (15 мл) и

экстрагировали DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (1-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединения. MS: 187 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,63 (с, 1H) 4,01 (с, 1H) 2,58 (с, 1H) 2,52 (с, 1H).

Промежуточные соединения, указанные в Таблице 6, получали с использованием процедуры, описанной при синтезе промежуточного соединения C14, но с заменой (4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метанола на соответствующий (пиримидин-5-ил)метанол, как указано в Таблице 6 в отношении исходного материала.

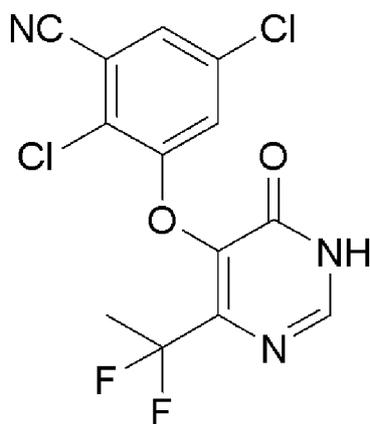
ТАБЛИЦА 6

Пром. соед.	Исх. мат.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
C15	C09		5-(хлорметил)-4-метокси-2-метилпиримидин	173,0
C16	C08		5-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиримидин	173,2
C20	C03		2-хлор-5-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиримидин	207,0
C21	C11		1-(5-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)этанон	215,1
C22	C05		4-хлор-5-(хлорметил)-6-метокси-2-метилпиримидин	207,0

C23	C06		2,4-дихлор-5-(хлорметил)-6-метоксипиримидин	226,9
C24	C10		5-(хлорметил)-4-метокси-6-метил-2-винилпиримидин	199,0
C25	C12		5-(хлорметил)-4-метокси-6-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)пиримидин	281,1

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АВ

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ01



2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 3-бром-5-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 5-бром-6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (кат. МК8507) (100 мг, 0,28 ммоль) в NMP (0,5 мл) добавляли 2,5-дихлор-3-гидроксибензонитрил, **A04** (105 мг, 0,56 ммоль), и K₂CO₃ (192 мг, 1,39 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 2 часов, а затем фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение в виде соли TFA. MS: 477 (M+1).

Стадия 2: 2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

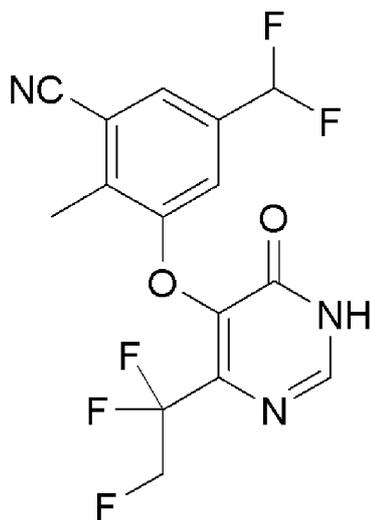
К смеси 2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (50 мг, 0,107 ммоль) в TFA (2 мл), добавляли TFAA (0,227 мл, 1,609 ммоль). Полученный раствор нагревали до 110°C в течение 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 346,1 (M+1).

Промежуточные соединения, указанные в Таблице 7, получали с использованием процедуры, описанной выше при синтезе промежуточного соединения АВ01, которая кратко может быть обобщена следующим образом: S_NAr реакция между 5-бром-6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-оном и соответствующим фенолом из промежуточных соединений А с последующим снятием защиты для удаления группы РМВ с использованием TFA/TFAA.

ТАБЛИЦА 7

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
АВ02		5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил	326
АВ03		3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил	342

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ04



5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 5-(дифторметил)-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

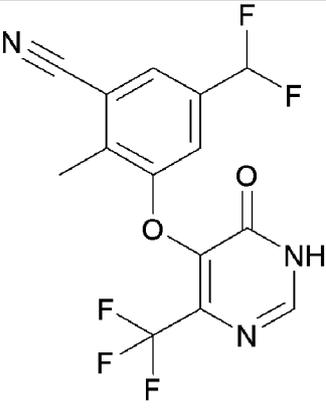
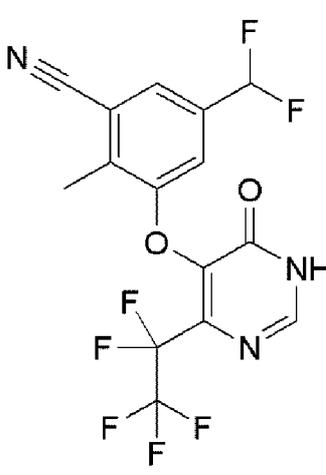
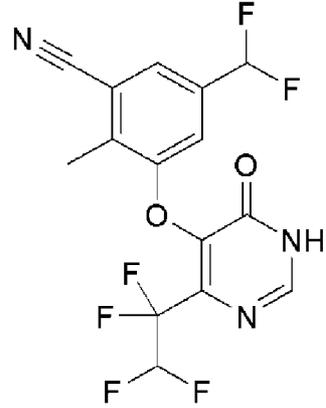
К смеси 5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2-трифторэтил)пиримидин-4(3H)-она, **B13** (0,075 г, 0,237 ммоль) и K_2CO_3 (0,066 г, 0,474 ммоль) в DMA (2 мл) при 15°C в атмосфере N_2 добавляли 5-(дифторметил)-3-гидрокси-2-метилбензонитрил, **A02** (0,043 г, 0,237 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали и разбавляли EtOAc (5 мл), промывали H_2O и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (100% EtOAc), получая указанное в заголовке соединение. MS: 480,2 (M+1).

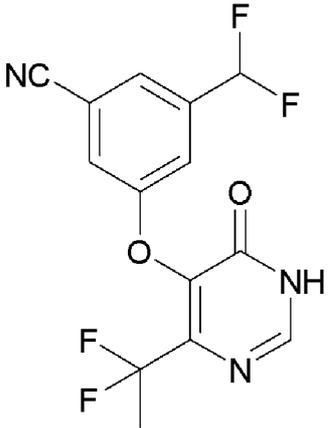
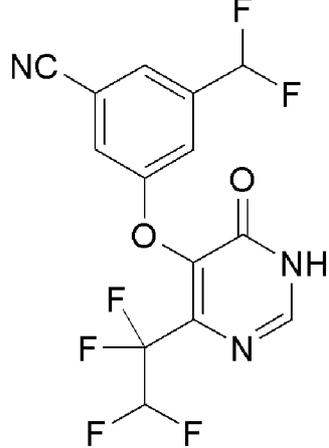
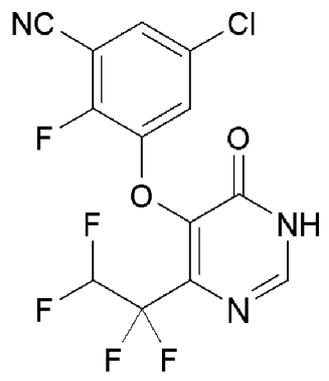
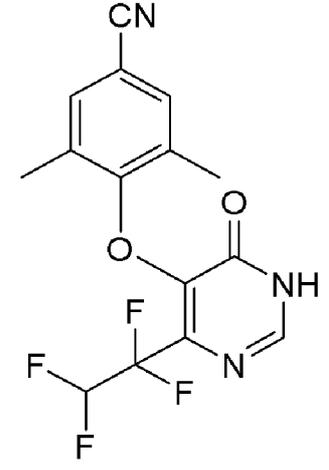
Стадия 2: 5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

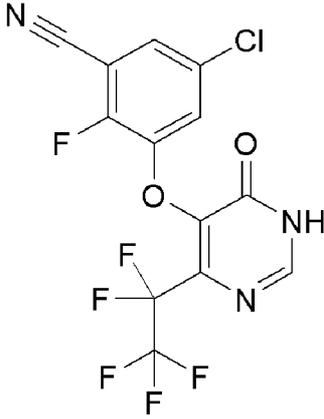
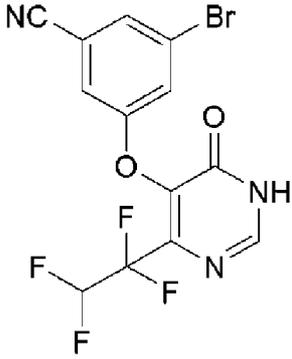
К раствору 5-(дифторметил)-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (70 мг, 0,146 ммоль) в TFA (1 мл), добавляли TFAA (1 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали и разбавляли EtOAc (5 мл), промывали H_2O , насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенное указанное в заголовке соединение. MS: 360,1 (M+1).

Промежуточные соединения, указанные в Таблице **8**, получали с использованием процедуры, описанной выше при синтезе промежуточного соединения **AB04**, которая кратко может быть обобщена следующим образом: SN_{Ar} реакции с использованием соответствующего фенола из промежуточных соединений А и соответствующего пиримидона из промежуточных соединений В, с последующим снятием защиты для удаления группы PMB с использованием TFA/TFAA.

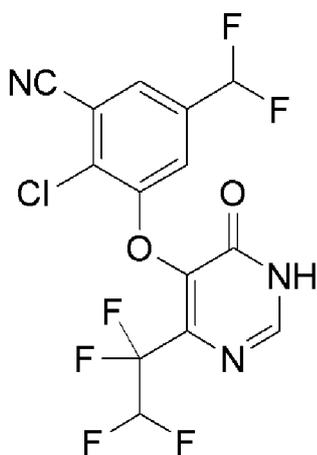
ТАБЛИЦА 8

Пром. соедин.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
AB05		5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	346,1
AB06		5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	396,1
AB07		5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	378,1

AB08		3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)бензонитрил	328
AB09		3-(дифторметил)-5-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	364,0
AB10		5-хлор-2-фтор-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	366,1
AB11		3,5-диметил-4-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	341,9

AB12		5-хлор-2-фтор-3-((6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	384,0
AB13		3-бром-5-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	392,0

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ14



2-хлор-5-(дифторметил)-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 5-бром-2-хлор-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она, **B15** (2 г, 5,98 ммоль), 5-бром-2-хлор-3-гидроксибензонитрила, **A03** (1,391 г, 5,98 ммоль), в сульфолане (75 мл) добавляли K_2CO_3 (1,654 г, 11,97 ммоль) и раствор перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (4 x 50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (25-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 548,0 (M+1).

Стадия 2: 2-хлор-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-винилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-хлор-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (1,45 г, 2,65 ммоль) в 1,4-диоксане (24,07 мл) и воде (4,93 мл) в атмосфере N₂ добавляли винилтрифторборат калия (0,426 г, 3,18 ммоль), K₂CO₃ (0,733 г, 5,30 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0,194 г, 0,265 ммоль). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (25-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 494,1 (M+1).

Стадия 3: 2-хлор-5-формил-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 2-хлор-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-винилбензонитрила (950 мг, 1,924 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (5 мл) добавляли оксид осмия (VIII) (98 мг, 0,385 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (206 мг, 1,924 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут перед добавлением периодата натрия (1234 мг, 5,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, а затем гасили насыщенным водным Na₂SO₃, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 496,1 (M+1).

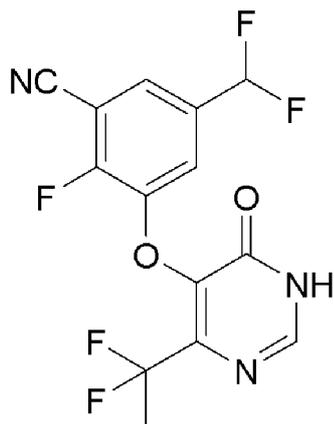
Стадия 4: 2-хлор-5-(дифторметил)-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-формил-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (950 мг, 1,916 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DAST (2532 мкл, 19,16 ммоль) и раствор этой смеси перемешивали при 0°C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали DCM (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (25-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 518,1 (M+1).

Стадия 5: 2-хлор-5-(дифторметил)-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Раствор 2-хлор-5-(дифторметил)-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (80 мг, 0,154 ммоль) в TFA (1 мл) и TFAA (0,5 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали нас. водн. NaHCO₃ (0,5 мл) и водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 398,0 (M+1).

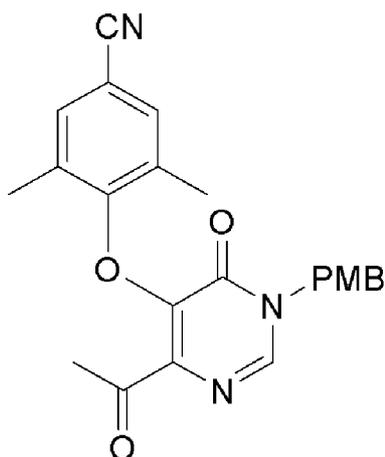
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ15



3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-фторбензонитрил

Промежуточное соединение **AB15** получали способом, аналогичным тому, который описан для промежуточного соединения **AB14** с использованием соответствующего промежуточного соединения А и промежуточного соединения В. MS: 346,1 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ16

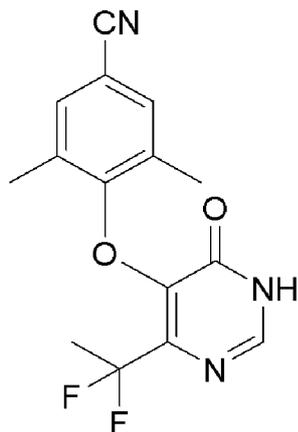


4-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

К раствору 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, **B11** (150 мг, 0,489 ммоль), в DMA (1,000 мл) добавляли 4-гидрокси-3,5-диметилбензонитрил (144

мг, 0,977 ммоль) и K_2CO_3 (135 мг, 0,977 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 40 минут, а затем разбавляли водой (5 мл), экстрагировали $EtOAc$ (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% $EtOAc/PE$), получая указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (с, 1H), 7,24 (с, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,80 (д, $J=8,8$, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,11 (с, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ17



3-хлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

Стадия 1: 4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

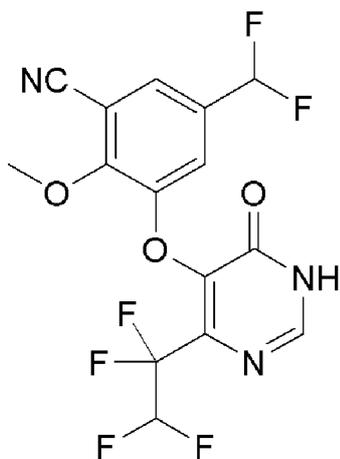
К раствору 4-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (160 мг, 0,357 ммоль) в DCM (3,0 мл) при $20^\circ C$ добавляли DAST (0,472 мл, 3,57 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение 18 часов, а затем разбавляли водой (3,0 мл) и экстрагировали DCM (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% $EtOAc/PE$), получая указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,61 (с, 1H), 7,52 (с, 2H), 7,24 (д, $J=8,4$, 2H), 6,89 (д, $J=8,4$, 2H), 4,99 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,06 (с, 6H), 1,99 (м, 3H).

Стадия 3: 4-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

Суспензию 4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (100 мг 0,212 ммоль) в TFA (0,8 мл, 10,38 ммоль) и TFAA (0,4 мл, 2,83 ммоль) перемешивали при $110^\circ C$ в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным $NaHCO_3$, доводя pH до 9, а затем экстрагировали DCM (3 x 10 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 306,1 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ18



5-(дифторметил)-2-метокси-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она, **B15** (300 мг, 0,898 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенол, **A08** (227 мг, 0,898 ммоль) и K_2CO_3 (372 мг, 2,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, выливали в H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 567,0 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,25-7,27 (м, 2H), 6,88-6,92 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,14-6,65 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,80-3,83 (м, 3H).

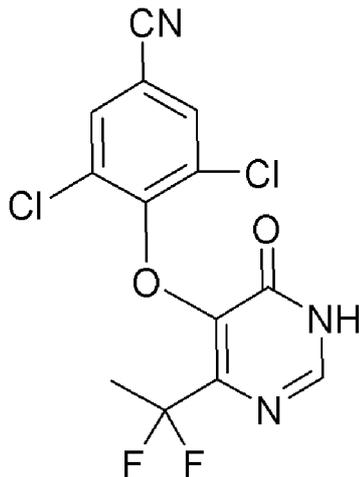
Стадия 2: 5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она (140 мг, 0,247 ммоль) в DMF (2 мл) в атмосфере N_2 добавляли дицианоцинк (145 мг, 1,234 ммоль), цинк (32,3 мг, 0,494 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий (0) (25,2 мг, 0,049 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов, а затем фильтровали. Фильтрат разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 514,0 (M+1).

Стадия 3: 5-(дифторметил)-2-метокси-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (80 мг, 0,156 ммоль) в TFA (1 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (0,440 мл, 3,12 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 394,1 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ19



3,5-дихлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

Смесь 5-бром-6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (кат. МК8507) (400 мг, 1,114 ммоль), 4-бром-2,6-дихлорфенола (808 мг, 3,34 ммоль) и K₂CO₃ (770 мг, 5,57 ммоль) в NMP (10 мл) перемешивали при 140°C в течение 27 часов, а затем разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 521 (M+1).

Стадия 2: 3,5-дихлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

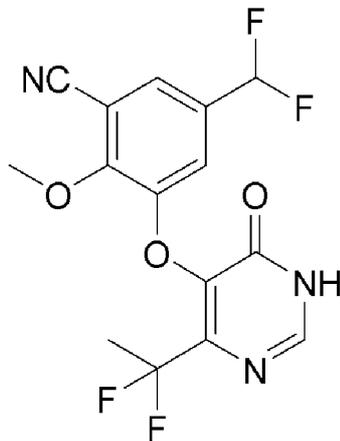
Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (200 мг, 0,385 ммоль) и цианомеди (172 мг, 1,923 ммоль) в NMP (10 мл) перемешивали при 180°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

препаративной TLC-пластинки (33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 647 (M+1).

Стадия 3: 3,5-дихлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Раствор 3,5-дихлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (100 мг, 0,214 ммоль) в TFA (2 мл, 0,214 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусном ангидриде (1 мл, 0,214 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 4 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, получая раствор с pH=7-8, а затем экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 346 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ20



3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метоксибензонитрил

Стадия 1: 6-ацетил-5-(3-бром-5-(диформетил)-2-метоксифенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

Раствор 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, **B11** (546 мг, 1,976 ммоль), K₂CO₃ (819 мг, 5,93 ммоль) и 3-бром-5-(диформетил)-2-метоксифенола, **A08** (500 мг, 1,976 ммоль), в DMF (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов, а затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (5-20% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 509,0 (M+1).

Стадия 2: 5-(3-бром-5-(диформетил)-2-метоксифенокси)-6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 6-ацетил-5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (470 мг, 0,923 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DAST (1,219 мл, 9,23 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, затем по каплям выливали в насыщенный водный NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали DCM (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (3,3-25% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 531,0 (M+1).

Стадия 3: 3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метоксибензонитрил

К раствору 5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (335,6 мг, 0,632 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере N₂ добавляли дицианоцинк (371 мг, 3,16 ммоль), цинк (83 мг, 1,263 ммоль) и Pd(tBu₃P)₂ (97 мг, 0,189 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов, а затем разбавляли H₂O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 478,4 (M+1).

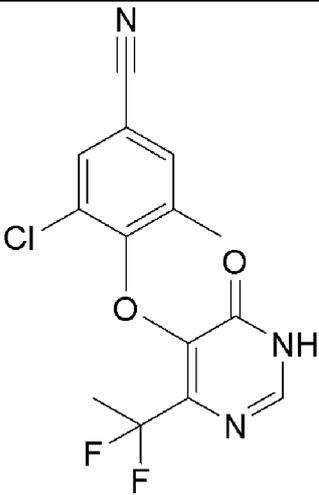
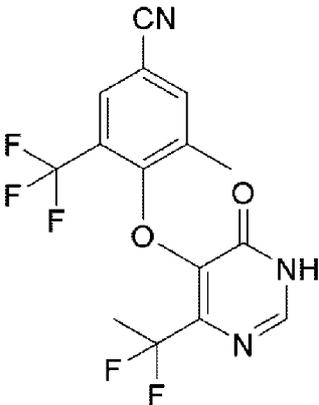
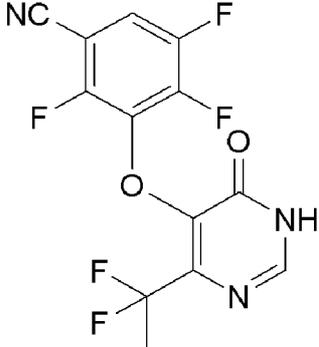
Стадия 4: 3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метоксибензонитрил

К раствору 3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метоксибензонитрила (141 мг, 0,295 ммоль) в TFA (2 мл) добавляли TFAA (1 мл, 7,08 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 0,5 часа, затем осторожно выливали в ледяную воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 358,0 (M+1).

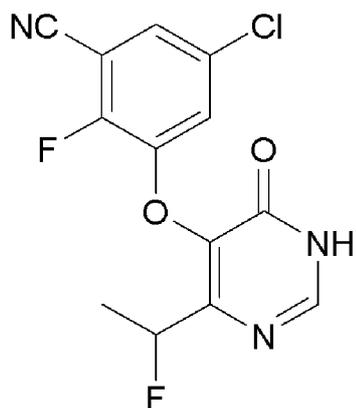
Промежуточные соединения, указанные в Таблице 9, получали с использованием процедуры, описанной выше при синтезе промежуточного соединения **AB20**, с использованием соответствующего фенола из промежуточных соединений А.

ТАБЛИЦА 9

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)

<p>AB21</p>		<p>3-хлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил</p>	<p>325,7</p>
<p>AB22</p>		<p>4-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метил-5-(трифторметил)бензонитрил</p>	<p>360,1</p>
<p>AB23</p>		<p>3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,4,5-трифторбензонитрил</p>	<p>332,1</p>

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ24



5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 6-ацетил-5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, **B11** (2 г, 7,24 ммоль), в DMFA (10 мл) добавляли 3-бром-5-хлор-2-фторфенол, **A05** (1,959 г, 8,69 ммоль), и K_2CO_3 (2,001 г, 14,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов, а затем выливали в H_2O (100 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (2-3,3% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 2: 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 6-ацетил-5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (300 мг, 0,623 ммоль) в THF (2 мл) при -30°C добавляли 0,1M раствор $Zn(BH_4)_2$ в THF (0,934 мл, 0,093 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли воду (1 капля), а затем концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 3: 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (680 мг, 1,406 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли DAST (0,427 мл, 3,23 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 4: 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (340 мг, 0,700 ммоль) в NMP (3 мл) в атмосфере N_2 добавляли цианомедь (217 мг, 2,423 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 170°C в течение 12 часов, а затем разбавляли H_2O (30 мл) и EtOAc (30 мл). Смесь фильтровали через CELITE®. Фильтрат экстрагировали EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с MeOH (20 мл), получая указанное в заголовке соединение.

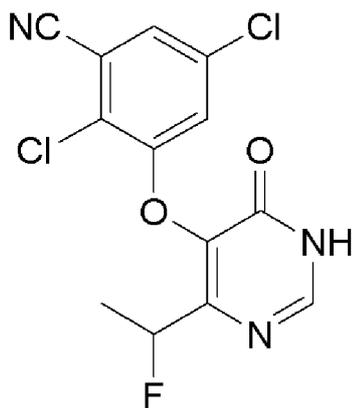
Стадия 5: 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (0,217 г, 0,503 ммоль) в TFA (1,5 мл) добавляли TFAA (0,75 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 часов, а затем разбавляли DCM (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение, указанное в Таблице 10, получали с использованием процедуры, описанной при синтезе промежуточного соединения **AB24**, за исключением того, что на стадии 1 использовали 4-бром-2,6-дихлорфенол вместо 3-бром-5-хлор-2-фторфенола.

ТАБЛИЦА 10

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
AB25		3,5-дихлор-4-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	328,0

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **AB26**

2,5-дихлор-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 3-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-дихлорбензонитрил

К раствору 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, **B11** (1,5 г, 5,43 ммоль), в сульфолане (15 мл) добавляли 2,5-дихлор-3-гидроксибензонитрил, **A04**

(1,531 г, 8,14 ммоль), и K_2CO_3 (1,876 г, 13,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов, а затем разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 45 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (50-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 444,1 (M+1).

Стадия 2: 2,5-дихлор-3-((6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 3-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-дихлорбензонитрила (800 мг, 1,801 ммоль) в THF (10 мл), добавляли $NaBH_4$ (68,1 мг, 1,801 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа, а затем гасили водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 448,1 (M+1).

Стадия 3: 2,5-дихлор-3-((4-(1-гидроксиэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 2,5-дихлор-3-((6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (300 мг, 0,669 ммоль) в H_2O (1 мл) и ACN (4 мл) добавляли CAN (734 мг, 1,338 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа, а затем гасили водой (16 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 12 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 446,1 (M+1).

Стадия 4: 2,5-дихлор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

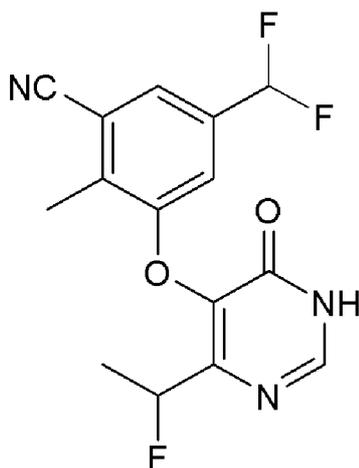
К раствору 2,5-дихлор-3-((4-(1-гидроксиэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (173,3 мг, 0,388 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли DAST (0,513 мл, 3,88 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, а затем осторожно гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (16 мл), экстрагировали DCM (3 x 12 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (20% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 448,3 [M]⁺.

Стадия 5: 2,5-дихлор-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 2,5-дихлор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (380 мг, 0,848 ммоль) в TFA (5 мл) добавляли

TFAA (5 мл, 35,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 0,5 часа, а затем осторожно гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 382,2 [M]⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ27



5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 3-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-3-гидрокси-2-метилбензонитрила, **A02** (0,663 г, 3,62 ммоль), и 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, **B11** (1,0 г, 3,62 ммоль), в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,001 г, 7,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов, а затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 440,2 (M+1).

Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К раствору 3-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрила (1,5 г, 3,41 ммоль) в MeOH (8 мл), добавляли NaBH₄ (0,129 г, 3,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа, а затем гасили водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 444,1 (M+1).

Стадия 3: 5-(дифторметил)-3-((4-(1-гидроксиэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-(дифторметил)-3-((6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (1 г, 2,255 ммоль) в THF (12 мл) добавляли DDQ (0,563 г, 2,481 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, а затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (50-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 442,1 (M+1).

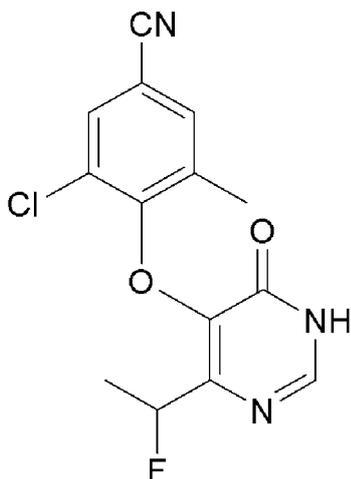
Стадия 4: 5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-(дифторметил)-3-((4-(1-гидроксиэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (900 мг, 1,631 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли DAST (2,155 мл, 16,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов, а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (50-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 444,2 (M+1).

Стадия 5: 5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Раствор 5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (300 мг, 0,677 ммоль) в TFA (2 мл) и TFAA (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 0,5 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь разбавляли EtOAc (2 мл) и гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 324,1 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ28



3-хлор-4-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

Стадия 1: 6-ацетил-5-(4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, **B11** (1,1 г, 3,98 ммоль), в DMF (15 мл) добавляли 4-бром-2-хлор-6-метилфенол (1,058 г, 4,78 ммоль) и карбонат калия (1,101 г, 7,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 478,8 (M+1).

Стадия 2: 5-(4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-он

К раствору 6-ацетил-5-(4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (1,2 г, 2,51 ммоль) в EtOAc (6 мл) и THF (9 мл), при -30°C добавляли 0,1M раствор Zn(BH₄)₂ в THF (0,50 мл, 0,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -30°C в течение 5 минут, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 483,0 (M+1).

Стадия 3: 5-(4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 5-(4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-2,3-дигидропиримидин-4 (1H)-она (1 г, 2,08 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 4,5-дихлор-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1,2-дикарбонитрил (0,236 г, 1,04 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 481,0 (M+1).

Стадия 4: 5-(4-бром-2-хлор-6-метилфеноксид)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 5-(4-бром-2-хлор-6-метилфеноксид)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (550 мг, 1,15 ммоль) в DCM (11 мл) при 0°C добавляли DAST (0,757 мл, 5,73 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем осторожно гасили водой (15 мл) и экстрагировали DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-20% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 483,0 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,51-1,66 (м, 3H) 2,18 (с, 3H) 3,72 (с, 3H) 4,92-5,04 (м, 2H) 5,89-6,16 (м, 1H) 6,89 (д, J=8,82 Гц, 2H) 7,23 (шир. д., J=7,28 Гц, 2H) 7,46 (шир. д., J=18,74 Гц, 2H) 8,57 (с, 1H).

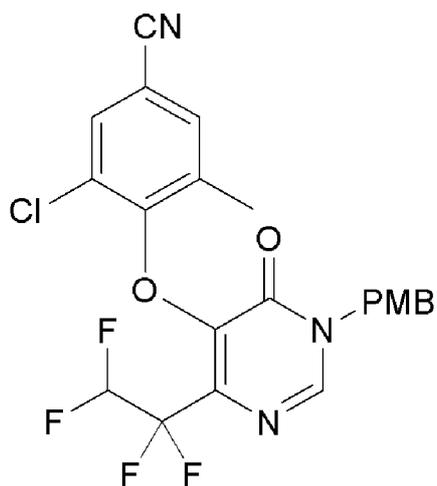
Стадия 5: 3-хлор-4-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-(4-бром-2-хлор-6-метилфеноксид)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (383 мг, 0,80 ммоль) в NMP (6 мл) в атмосфере N₂ добавляли цианомедь (712 мг, 7,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 180°C в течение 7 часов, а затем охлаждали до 25°C, разбавляли H₂O (20 мл) и EtOAc (20 мл), затем фильтровали через CELITE®. Фильтрат экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 428,0 (M+1).

Стадия 6: 3-хлор-4-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

Смесь 3-хлор-4-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (600 мг, 1,40 ммоль) в TFA (10 мл) и TFAA (5 мл) нагревали при 100°C в течение 16 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. MS: 308,1 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ29



3-циклопропил-5-метил-4-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

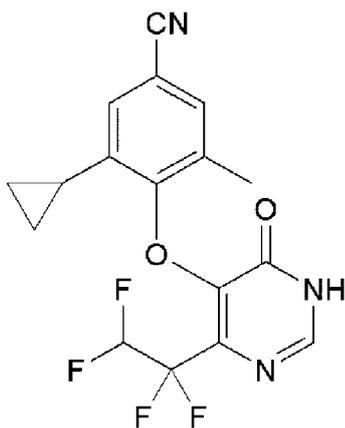
Стадия 1: 5-(4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-он

К перемешиваемому раствору 5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она, **B15** (700 мг, 2,094 ммоль), в NMP (10 мл) добавляли 4-бром-2-хлор-6-метилфенол (696 мг, 3,14 ммоль) и карбонат калия (868 мг, 6,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов, а затем разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,94 (с, 1H) 7,32 (д, J=2,08 Гц, 1H) 7,28 (д, J=2,08 Гц, 1H) 7,22 (д, J=8,56 Гц, 2H) 6,90 (д, J=8,68 Гц, 2H) 6,21-6,55 (м, 1H) 4,99 (д, J=2,45 Гц, 2H) 3,81 (с, 3H) 2,29 (с, 3H).

Стадия 2: 3-хлор-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-(4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она (800 мг, 1,49 ммоль) в DMF (25 мл) в атмосфере N₂ добавляли дицианоцинк (193 мг, 1,64 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (173 мг, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, а затем разбавляли EtOAc (25 мл). Смесь промывали H₂O и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (с, 1H) 7,43-7,50 (м, 2H) 7,22 (д, J=8,68 Гц, 2H) 6,87-6,93 (м, 2H) 6,19-6,52 (м, 1H) 4,94-5,05 (м, 2H) 3,82 (с, 3H) 2,35 (с, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ30



3-циклопропил-5-метил-4-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

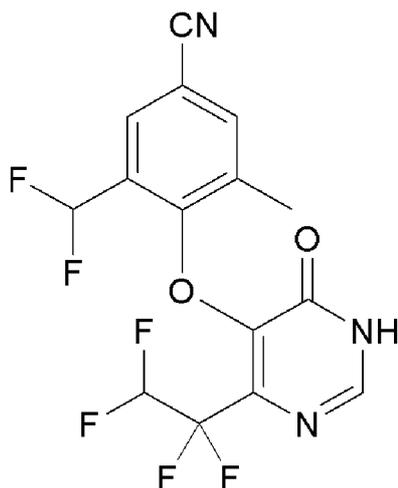
Стадия 1: 3-циклопропил-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила, **AB29** (150 мг, 0,31 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (134 мг, 1,56 ммоль), трехосновного фосфата калия (396 мг, 1,868 ммоль) и ди((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)(бутил)фосфина (67,0 мг, 0,19 ммоль) в толуоле (5 мл) и H₂O (1 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd(OAc)₂ (20,97 мг, 0,093 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 часов, а затем пропускали через CELITE®. Осадок на фильтре промывали DCM (10 мл) и MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,89 (с, 1H) 7,27 (с, 1H) 7,14 (д, J=8,56 Гц, 2H) 7,01 (с, 1H) 6,81 (д, J=8,56 Гц, 2H) 6,14-6,48 (м, 1H) 4,78-5,00 (м, 2H) 3,74 (с, 3H) 2,17 (с, 3H) 1,65-1,73 (м, 1H) 0,64-0,79 (м, 2H) 0,39-0,51 (м, 1H) 0,20 (шир. дд, J=9,90, 4,16 Гц, 1H).

Стадия 4: 3-циклопропил-5-метил-4-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Раствор 3-циклопропил-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (130 мг, 0,27 ммоль) в TFA (2 мл) и TFAA (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры, осторожно гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 368,1 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ,80 (с, 1H) 7,78-7,83 (м, 1H) 7,33 (с, 1H) 7,11 (с, 1H) 6,28-6,57 (м, 1H) 2,26 (с, 3H) 1,80-1,86 (м, 1H) 0,86-0,92 (м, 1H) 0,68-0,84 (м, 2H) 0,39-0,52 (м, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ31



3-(дифторметил)-5-метил-4-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метил-5-винилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила, **AB29** (370 мг, 0,77 ммоль), в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) в атмосфере N₂ добавляли трифтор(винил)борат калия (514 мг, 3,84 ммоль), K₂CO₃ (637 мг, 4,61 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (146 мг, 0,307 ммоль) и диацетоксипалладий (34,5 мг, 0,154 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 часов, а затем фильтровали через CELITE®. Осадок на фильтре промывали MeOH (10 мл) и DCM (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,95 (с, 1H) 7,54 (д, J=2,08 Гц, 1H) 7,41 (д, J=1,83 Гц, 1H) 7,16-7,19 (м, 2H) 6,86 - 6,89 (м, 2H) 6,69 (дд, J=17,48, 11,00 Гц, 1H) 6,19-6,54 (м, 1H) 5,53 (д, J=17,48 Гц, 1H) 5,17-5,28 (м, 1H) 4,81-5,04 (м, 2H) 3,81 (с, 3H) 2,24 (с, 3H).

Стадия 2: 3-формил-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метил-5-винилбензонитрила (100 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,33 мл) добавляли 2,6-диметилпиридин (45,3 мг, 0,42 ммоль), периодат натрия (136 мг, 0,63 ммоль) и оксид осмия (VIII) (2,69 мг, 10,56 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа, а затем гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,16 (с, 1H) 7,99 (с, 1H)

7,68 (с, 1H) 7,42-7,46 (м, 1H) 7,17-7,20 (м, 2H) 6,88-6,91 (м, 2H) 6,13-6,55 (м, 1H) 4,95 (д, J=3,18 Гц, 2H) 3,81 (с, 3H) 2,25 (с, 3H).

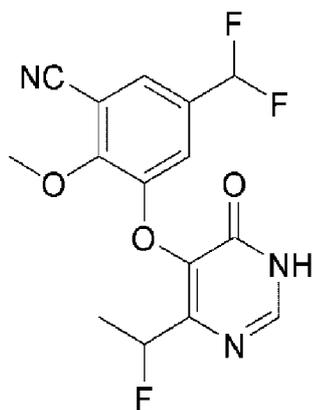
Стадия 3: 3-(дифторметил)-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 3-формил-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (90 мг, 0,19 ммоль) в DCM (1,5 мл) в атмосфере N₂ добавляли диэтиламиносульфотрифторидом (30,429 мг, 1,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов, а затем осторожно выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 498 (M+1).

Стадия 4: 3-(дифторметил)-5-метил-4-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Раствор 3-(дифторметил)-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (60 мг, 0,072 ммоль) в TFA (2 мл) и TFAA (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 378 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ32



5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил

Стадия 1: 6-ацетил-5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, **B11** (460 мг, 1,67 ммоль), в DMFA (5 мл) добавляли 3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенол, **A08** (463 мг, 1,83 ммоль), и K₂CO₃ (460 мг, 3,33 ммоль). Полученную реакционную смесь

перемешивали при 60°C в течение 4 часов, а затем гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 511,1 (M+1).

Стадия 2: 6-ацетил-5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-3-(4-метоксибензил)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-он

К раствору 6-ацетил-5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (650 мг, 1,28 ммоль) в MeOH (3 мл) при 0°C в течение 10 минут добавляли NaBH₄ (121 мг, 3,19 ммоль), а затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 513,2 (M+1).

Стадия 3: 5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она (480 мг, 0,94 ммоль) в THF (2 мл) при 25°C в течение 1 часа добавляли DDQ (425 мг, 1,87 ммоль), и контроль с помощью TLC (50% EtOAc/PE) показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 513,2 (M+1).

Стадия 4: 5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

К раствору 5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (280 мг, 0,55 ммоль) в DCM (4 мл) при 25°C добавляли DAST (0,739 мл, 5,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, а затем осторожно гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 513,2 (M+1).

Стадия 5: 5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил

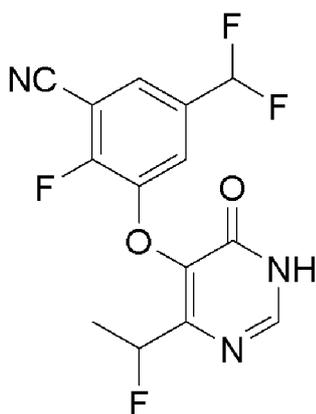
К раствору 5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (60 мг, 0,12 ммоль) в DMF (2 мл) в атмосфере N₂ добавляли дицианоцинк (68,6 мг, 0,58 ммоль), цинк (22,93 мг, 0,35 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий (0) (59,7 мг, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 16 часов. TLC (50% EtOAc/PE) показала, что исходный материал

израсходован. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 460,2 (M+1).

Стадия 6. 5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил

Раствор 5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она (50 мг, 0,088 ммоль) в TFAA (0,5 мл, 3,54 ммоль) и TFA (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов. TLC (50% EtOAc/PE) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические соединения промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 340,2 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ33



5-(дифторметил)-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 6-ацетил-5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

Раствор 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, **B11** (3 г, 10,86 ммоль), 3-бром-5-хлор-2-фторфенола, **A05** (3,37 г, 11,95 ммоль), и K₂CO₃ (4,50 г, 32,6 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,49 (с, 3H) 2,49-2,49 (м, 1H) 3,73 (с, 3H) 5,08 (с, 2H) 6,91 (д, J=8,68 Гц, 2H) 7,21 (дд, J=6,91, 2,38 Гц, 1H) 7,33 (шир. д., J=8,68 Гц, 2H) 7,54 (дд, J=5,14, 2,45 Гц, 1H) 8,78 (с, 1H)

Стадия 2: 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-он

К раствору 6-ацетил-5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (3 г, 6,23 ммоль) в MeOH (10 мл) и THF (20 мл) добавляли NaBH₄ (0,236 г, 6,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. TLC (50% EtOAc/PE) и LC-MS показали, что получен желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 487,1 (M+1).

Стадия 3: 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

Смесь 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она (2,7 г, 5,56 ммоль) и CAN (6,09 г, 11,12 ммоль) в ACN (20 мл) и воде (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 20 минут. TLC (50% EtOAc/PE) показала, что получен желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 485,0 (M+1).

Стадия 4: 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он

Раствор 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (1,7 г, 3,51 ммоль) и DAST (4,64 мл, 35,1 ммоль) в DCM (17 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. TLC (100% EtOAc) показала, что получен желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-20% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,49-1,59 (м, 3H) 3,73 (с, 3H) 5,06 (д, J=2,87 Гц, 2H) 5,65-5,84 (м, 1H) 6,90 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,15 (дд, J=6,84, 2,21 Гц, 1H) 7,32 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,55 (дд, J=5,07, 2,43 Гц, 1H) 8,74 (с, 1H).

Стадия 5: 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Раствору 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (1,4 г, 2,88 ммоль) и цианомеди (2,58 г, 28,8 ммоль) в NMP (25 мл) перемешивали при 180°C в течение 3,5 часов. TLC (50% EtOAc/PE) и LC-

MS показали, что получен желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и пропускали через фильтр. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл) и H₂O (50 мл). Фильтрат экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 432,1 (M+1).

Стадия 6: 2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-винилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (200 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,8 мл) в атмосфере азота добавляли трифтор(винил)борат калия (93 мг, 0,70 ммоль), ди((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)(бутил)фосфин (66,4 мг, 0,185 ммоль), K₃PO₄ (197 мг, 0,926 ммоль) и диацетоксипалладий (20,80 мг, 0,093 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. TLC (50% EtOAc/PE) и LC-MS показали завершение реакции. Смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (1% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 424,2 (M+1).

Стадия 7: 2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-формилбензонитрил

К раствору 2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-винилбензонитрила (300 мг, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл), добавляли оксид осмия (VIII) (4,50 мг, 0,018 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (213 мг, 1,98 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, затем добавляли периодат натрия (561 мг, 2,62 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C еще 3 часа. TLC (50% EtOAc/PE) и LC-MS показали полное превращение исходного материала. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (2% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 426,2 (M+1).

Стадия 8: 5-(дифторметил)-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

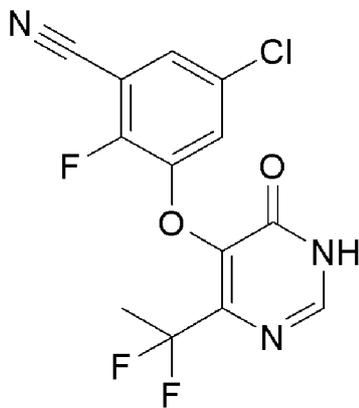
К раствору 2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-формилбензонитрила (300 мг, 0,71 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли DAST (0,932 мл, 7,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, и TLC (50% EtOAc/PE) и LC-MS показали полное превращение

исходного материала. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 448,2 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,51-1,62 (м, 3H) 3,73 (с, 3H) 4,98-5,15 (м, 2H) 5,67-5,93 (м, 1H) 6,80-7,12 (м, 3H) 7,31 (д, $J=8,68$ Гц, 2H) 7,57 (шир. д., $J=6,48$ Гц, 1H) 7,91 (шир. д., $J=3,55$ Гц, 1H) 8,79 (с, 1H).

Стадия 9: 5-(дифторметил)-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Раствору 5-(дифторметил)-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (160 мг, 0,36 ммоль) в TFA (7 мл) и TFAA (3,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов. TLC (50% EtOAc/PE) и LC-MS показали полное превращение исходного материала. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (2 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 328,0 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ34



5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил

Стадия 1: метил-5-фтор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат

Карбонат калия (16,11 г, 117 ммоль) добавляли к смеси метил-5-фтор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата, **B14** (21,29 г, 72,9 ммоль), и 5-хлор-2-фтор-3-гидроксибензонитрила, **A06** (10 г, 58,3 ммоль), в диметилацетамиде (350 мл) при 25°C . Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. LC-MS показала образование желаемого продукта и чистоту реакции. Добавляли воду (500 мл) для получения осадка. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали водой (100 мл) и

гексаном (200 мл), и сушили в течение ночи в высоком вакууме, получая указанное в заголовке соединение. MS: 444 (M+1).

Стадия 2: 5-(5-хлор-3-циано-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновая кислота

Триметилсиланолат калия (9,97 г, 78 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил-5-(5-хлор-3-циано-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (23 г, 51,8 ммоль) в THF (345 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. LC-MS показала образование только желаемого продукта. К смеси медленно добавляли HCl (1н. водн., 300 мл), и в результате образовывалось белое твердое вещество. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Смесь фильтровали, белое твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. MS: 430,0 (M+1).

Стадия 3: 5-(5-хлор-3-циано-2-фторфенокси)-N-метокси-1-(4-метоксибензил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

В колбу, содержащую 5-(5-хлор-3-циано-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновую кислоту (20 г, 46,5 ммоль) и гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (4,99 г, 51,2 ммоль) в DMF (200 мл), при 25°C добавляли триэтиламин (25,9 мл, 186 ммоль), а затем EDC (9,81 г, 51,2 ммоль) и HOBT (7,84 г, 51,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. LC-MS показала завершение реакции. Добавляли воду (300 мл), и полученный осадок фильтровали и промывали водой, сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. MS: 473,1 (M+1).

Стадия 4: 3-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил

Бромид метилмагния (3M в THF, 40 мл, 120 ммоль) добавляли по каплям к охлажденной (-78°C) смеси 5-(5-хлор-3-циано-2-фторфенокси)-N-метокси-1-(4-метоксибензил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (16,5 г, 34,9 ммоль) в THF (350 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов. LC-MS показала наличие желаемого продукта, но и исходного материала. Тогда реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 минут. LC-MS показала завершение реакции. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (500 мл) и разбавляли EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 428,0 (M+1).

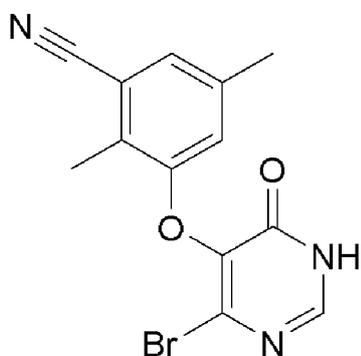
Стадия 5: 5-Хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил

В сосуд, содержащий 3-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил (7 г, 16,36 ммоль) и дихлорэтан (9,35 мл) при 25°C добавляли DEOXOFLUOR® (15,08 мл, 82 ммоль). Сосуд герметично закрывали и перемешивали при 70°C в течение 3 часов. LC-MS показала образование желаемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очень медленно и осторожно выливали в насыщенный раствор NaHCO₃. Затем органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 450,0 (M+1).

Стадия 6: 5-Хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил

Колбу, содержащую смесь 5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрила (7 г, 15,56 ммоль) в трифторуксусной кислоте (58,4 мл) и трифторуксусном ангидриде (19,45 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл) и медленно добавляли гексан (100 мл) до образования белого твердого вещества. После перемешивания в течение 30 минут белое твердое вещество собирали на фильтре и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. MS: 330,0 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ35



3-((4-бром-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил

Стадия 1: диметил-2-(5-хлор-3-циано-2-метилфенокси)малонат

К раствору 5-хлор-3-гидрокси-2-метилбензонитрила, **A07** (12 г, 71,6 ммоль), добавляли карбонат калия (19,79 г, 143 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут перед добавлением диметил-2-хлормалоната (13,12 г, 79 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (6% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 2: 5-хлор-3-((4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К раствору формамидацетата (9,09 г, 87 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляли метоксид натрия (9,44 г, 175 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем добавляли порциями диметил-2-(5-хлор-3-циано-2-метилфенокси)малонат (13 г, 43,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Остаток растворяли в воде (50 мл) и подкисляли до pH 5, используя 1,5M HCl. Осадок собирали на фильтре, промывали EtOAc, получая неочищенное указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 5-хлор-3-((1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)окси)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К раствору 5-хлор-3-((4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (9 г, 32,4 ммоль) в DMF (300 мл) добавляли карбонат калия (13,44 г, 97 ммоль) с последующим добавлением 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (12,69 г, 81 ммоль) после 15-минутного начального перемешивания при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между ледяной водой и EtOAc (3 х). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-40% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 518,4 (M+1).

Стадия 4: 5-хлор-3-((4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К раствору 5-хлор-3-((1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)окси)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (10,2 г, 19,69 ммоль) в DCM (85 мл) при 0°C добавляли по каплям TFA (7,59 мл, 98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с метанолом и твердое вещество собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение. MS: 398,2 (M+1).

Стадия 5: 3-((4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил

К раствору 5-хлор-3-((4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (1,45 г, 3,64 ммоль) в THF (15 мл) и воде (2 мл) добавляли метилбороновую кислоту (0,436 г, 7,29 ммоль) и фосфат калия (2,321 г, 10,93 ммоль). После продувки азотом добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия (II) (0,287 г,

0,364 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь пропускали через фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (3% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 378,2 (M+1).

Стадия 6: 3-((4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил

К раствору 3-((4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрила (1,0 г, 2,65 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл, 130 ммоль) при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (5 мл, 35,4 ммоль) и анизол (0,289 мл, 2,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (3% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 7: 3-((4,6-дибромпиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил

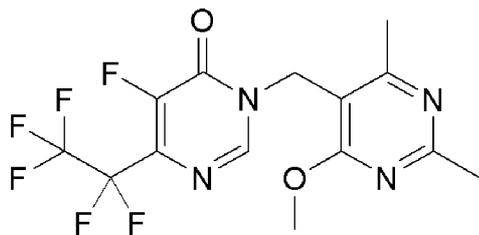
К раствору 3-((4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрила (500 мг, 1,944 ммоль) в ACN (10 мл) при 0°C добавляли оксидобромид фосфора (2229 мг, 7,77 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,542 мл, 3,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (7% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 8: 3-((4-бром-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил

К раствору 3-((4,6-дибромпиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрила (530 мг, 1,384 ммоль) в ACN (7 мл) и NMP (1,5 мл) добавляли ацетат калия (272 мг, 2,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 639,0 (2M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ВС

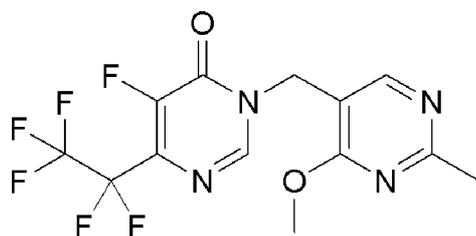
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ВС01



5-фтор-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-он

Смесь 5-фтор-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-она, **V02** (420 мг, 1,81 ммоль), карбоната калия (625 мг, 4,52 ммоль) и 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидина, **C14** (405 мг, 2,17 ммоль), в DMA (9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. LC-MS показала хорошее превращение исходного материала в продукт. Смесь фильтровали. Фильтрат собирали с использованием EtOAc (200 мл) и промывали водой (3 x 50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-10% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 383,1 (M+1). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ BC02



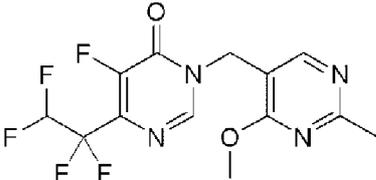
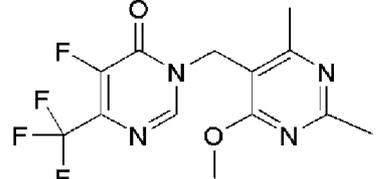
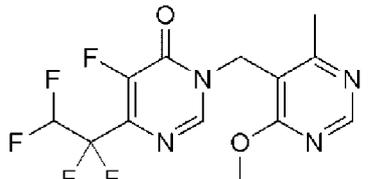
метил-5-фтор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат

Смесь 5-фтор-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-она, **V02** (50 мг, 0,22 ммоль), 5-(хлорметил)-4-метокси-2-метилпиримидина, **C15** (55,8 мг, 0,32 ммоль), и карбоната калия (89 мг, 0,65 ммоль) в NMP (431 мкл) перемешивали при 23°C в течение 16 часов. LC-MS показала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли водой, осадок собирали на фильтре, промывали водой (3 x) и сушили на воздухе, получая указанное в заголовке соединение. MS: 369,1 (M+1).

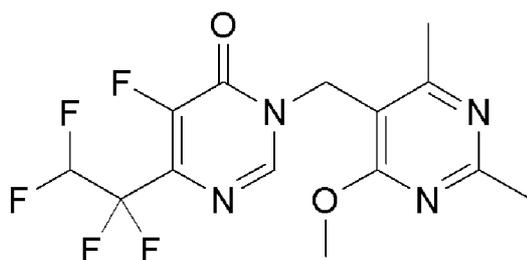
Промежуточные соединения, указанные в Таблице 10, получали с использованием процедуры, описанной выше при синтезе промежуточного соединения **BC02**, с использованием соответствующих **промежуточных соединений В**, описанных в разделе **Промежуточные соединения В**.

ТАБЛИЦА 11

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
-------------	-----------	-------------------	----------

BC03		5-фтор-3-((4-метокси-2-метилпириимидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пириимидин-4(3H)-он	351,2
BC04		5-фтор-3-((4-метокси-2,6-диметилпириимидин-5-ил)метил)-6-(трифторметил)пириимидин-4(3H)-он	333,2
BC05		5-фтор-3-((4-метокси-6-метилпириимидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пириимидин-4(3H)-он	351,2

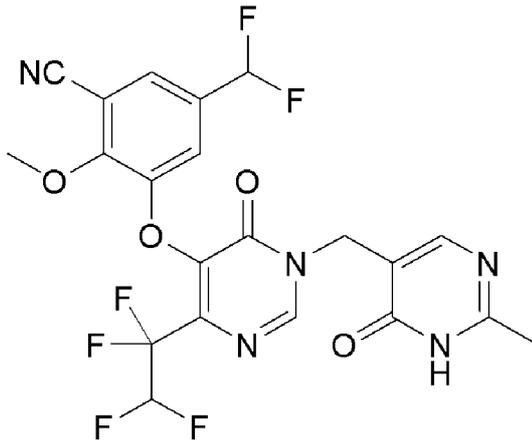
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ BC06



5-фтор-3-((4-метокси-2,6-диметилпириимидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пириимидин-4(3H)-он

Смесь 5-фтор-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пириимидин-4(3H)-она, **V01** (123 мг, 0,57 ммоль), 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпириимидина, **C15** (107 мг, 0,57 ммоль), и карбоната калия (238 мг, 1,72 ммоль) в NMP (1147 мкл) перемешивали при 23°C в течение 16 часов. LC-MS показала, что реакция завершена. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 365,1 (M+1).

ПРИМЕР 1



5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

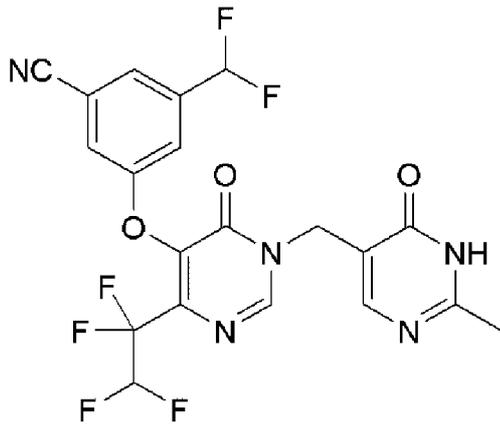
Стадия 1: 5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-2-метокси-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB18** (46 мг, 0,12 ммоль), в DMF (1 мл) добавляли 5-(хлорметил)-4-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпиримидин, **C15** (48,9 мг, 0,175 ммоль), K₂CO₃ (48,5 мг, 0,351 ммоль) и LiBr (10,16 мг, 0,117 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (66% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 634,4 (M-1).

Стадия 2: 5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (15 мг, 0,024 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25°C в течение 1 часа. LC-MS показала, что исходный материал израсходован полностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 516,2 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,69-7,03 (м, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

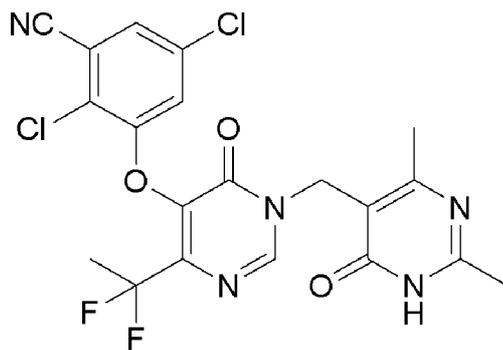
ПРИМЕР 2



3-(дифторметил)-5-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Это соединение получали способом, который описан выше для синтеза соединения **Примера 1**, с использованием промежуточного соединения **AB01** и промежуточного соединения **C15**. MS: 486 (M+1)

ПРИМЕР 3



2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Смесь 2,5-дихлор-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB01** (30 мг, 0,079 ммоль), 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидина, **C14** (29,3 мг, 0,157 ммоль), бромида лития (13,64 мг, 0,157 ммоль) и K_2CO_3 (76 мг, 0,550 ммоль) в DMFA (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 часов. TLC показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 532 (M+1).

Стадия 2: 2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

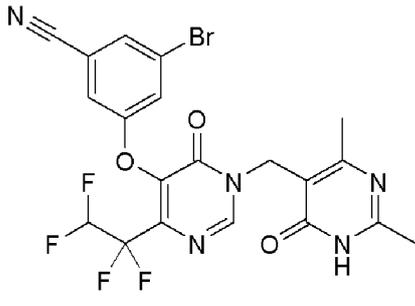
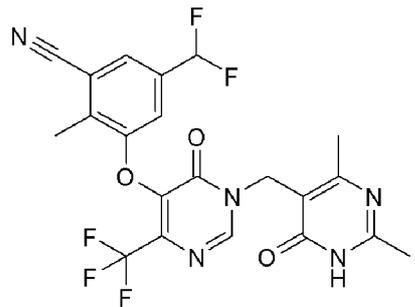
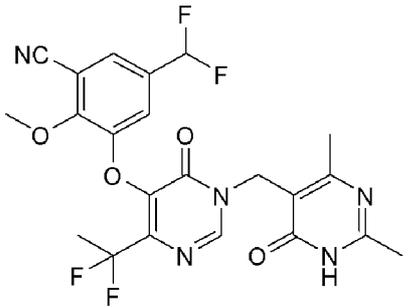
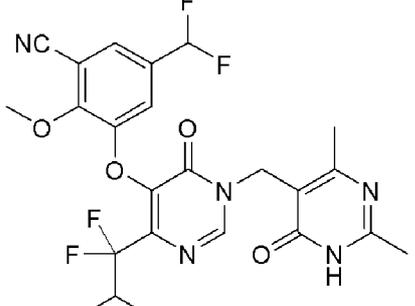
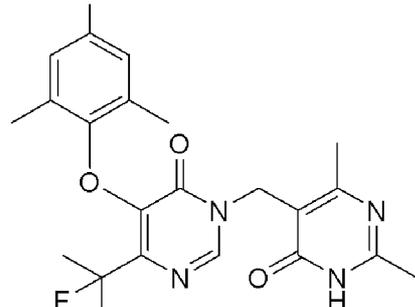
К раствору 2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила

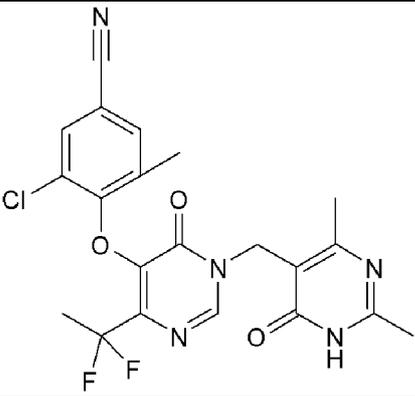
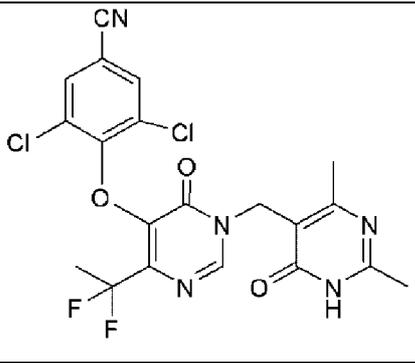
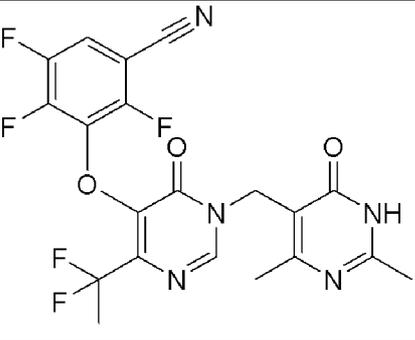
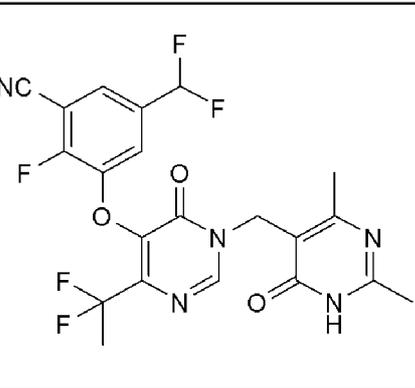
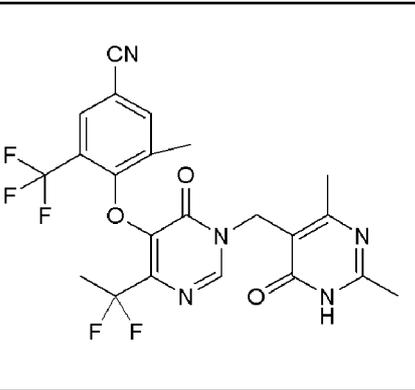
(40 мг, 0,081 ммоль) в ACN (3,0 мл) добавляли KI (40,1 мг, 0,242 ммоль) и TMS-Cl (0,031 мл, 0,242 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 часов. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 548,2 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 8,70 (с, 1H) 7,37 (д, J=2,20 Гц, 1H) 6,79 (д, J=2,21 Гц, 1H) 5,02 (с, 2H) 2,60 (с, 3H) 2,50 (с, 3H) 1,97 (т, J=18,85 Гц, 3H).

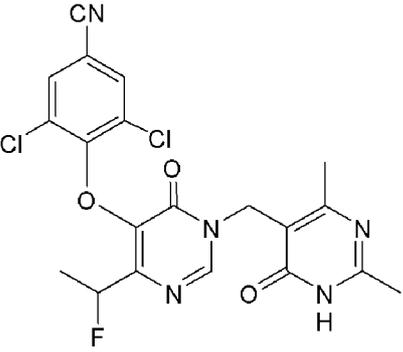
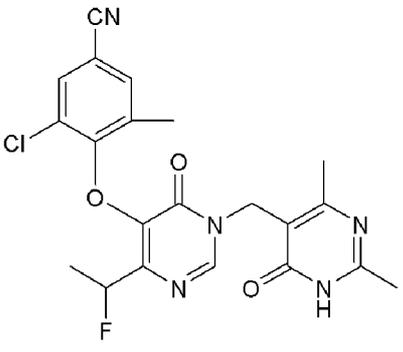
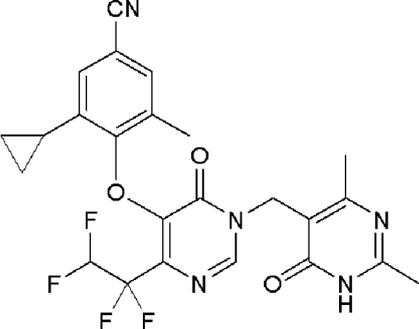
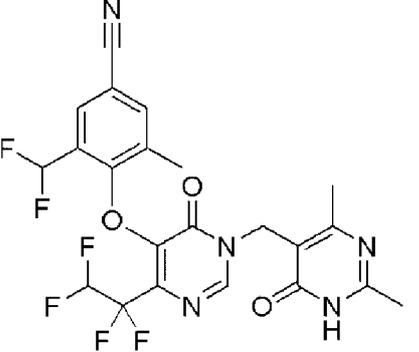
Следующие Примеры, показанные в Таблице 12, получали аналогичным образом, как описано выше для синтеза соединения по **Примеру 3**, с использованием соответствующих промежуточных соединений **AB** и **C**.

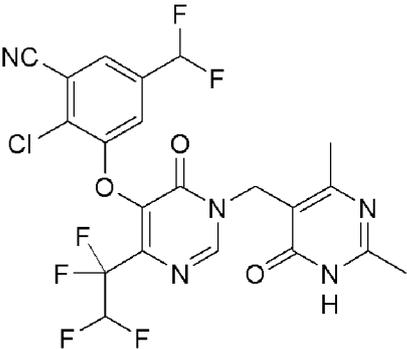
ТАБЛИЦА 12

Прим. № (AB #, C #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
4 (AB01, C14)		5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил	462
5 (AB04, C14)		5-(дифторметил)-3-((1-((2,6-диметил-4-оксо-4,5-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил	496,2
6 (AB03, C14)		3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил	478

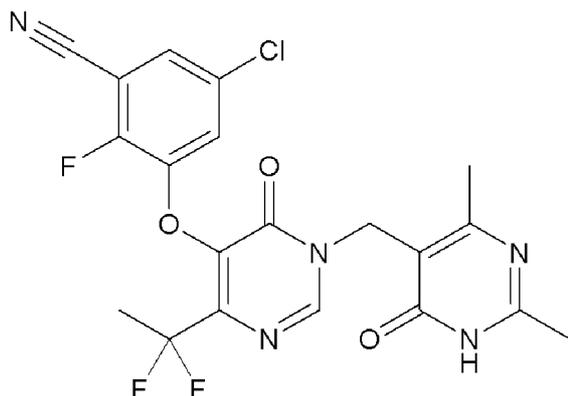
<p>7 (AB13, C14)</p>		<p>3-бром-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил</p>	<p>529 и 530</p>
<p>8 (AB05, C14)</p>		<p>5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил</p>	<p>482,1</p>
<p>9 (AB20, C14)</p>		<p>3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метоксибензонитрил</p>	<p>494,0</p>
<p>10 (AB18, C14)</p>		<p>5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил</p>	<p>530,2</p>
<p>11 (AB17, C14)</p>		<p>4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил</p>	<p>442,1</p>

<p>12 (AB21, C14)</p>		<p>3-хлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил</p>	<p>462,2</p>
<p>13 (AB19, C14)</p>		<p>3,5-дихлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил</p>	<p>482</p>
<p>14 (AB23, C14)</p>		<p>3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,4,5-трифторбензонитрил</p>	<p>468,1</p>
<p>15 (AB15, C14)</p>		<p>3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-фторбензонитрил</p>	<p>482,1</p>
<p>16 (AB22, C14)</p>		<p>4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-гидрокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метил-5-(трифторметил)бензо-нитрил</p>	<p>496,2</p>

<p>17 (AB25, C14)</p>		<p>(S) или (R)-3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил</p> <p><i>одиночный энантиомер (изомер А с более быстрым элюированием)</i></p>	<p>464,0</p>
<p>18 (AB28, C14)</p>		<p>(S) или (R)-3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил</p> <p><i>одиночный энантиомер (изомер А с более быстрым элюированием)</i></p>	<p>444,2</p>
<p>19 (AB 30, C14)</p>		<p>3-циклопропил-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил</p>	<p>504,0</p>
<p>20 (AB31, C14)</p>		<p>3-(диформетил)-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил</p>	<p>514</p>

<p>21 (AB14, C14)</p>		<p>2-хлор-5-(дифторметил)-3-((1- ((2,4-диметил-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-5- ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2- тетрафторэтил)-1,6- дигидропиримидин-5- ил)окси)бензонитрил</p>	<p>534,2</p>
--	---	---	--------------

ПРИМЕР 22



5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрила, **AB34** (50 мг, 0,152 ммоль), и 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидина, **C14** (31,1 мг, 0,167 ммоль), в DMF (758 мкл) добавляли K_2CO_3 (41,9 мг, 0,303 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, получая указанное в заголовке соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

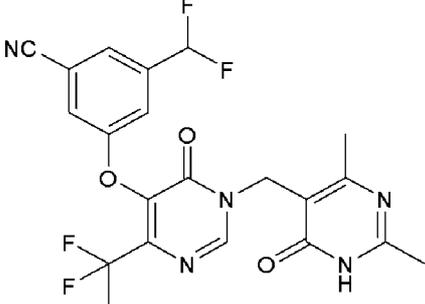
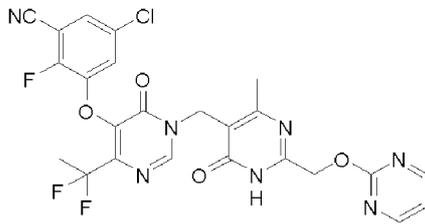
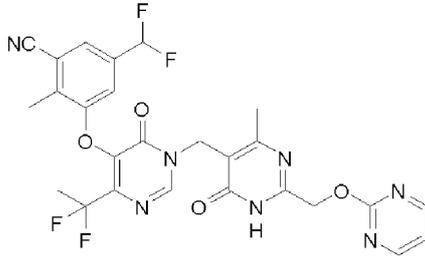
Стадия 2: 5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил

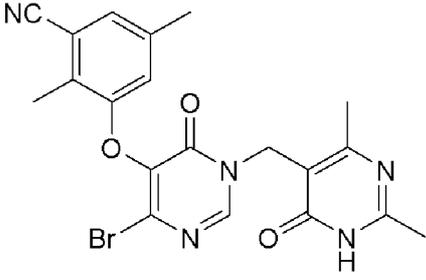
К раствору 5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрила (72,9 мг, 0,152 ммоль) в NMP (758 мкл) добавляли гидрохлорид пиридина (88 мг, 0,76 ммоль). Полученную смесь нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 20 минут. LC-MS показала образование желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мкл) и DMSO (300 мкл), и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 466,0 (M+1). 1H ЯМР (600 МГц, DMSO-

d₆): δ 8,72 (с, 1H), 7,81 (дд, J=4,3, 2,3 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=7,4, 2,3 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,92 (т, J=19,6 Гц, 3H).

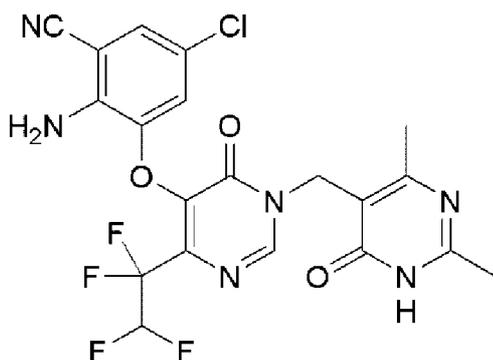
Следующие Примеры, показанные в Таблице 13, получали аналогичным образом, как описано выше для синтеза соединения по Примеру 22, с использованием соответствующих промежуточных соединений АВ и С.

ТАБЛИЦА 13

Прим. № (АВ #, С #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
23 (АВ08, С14)		3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)бензо-нитрил	464,1
24 (АВ34, С25)		5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метил-6-оксо-2-((пиримидин-2-илокси)метил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил	559,9
25 (АВ03, С25)		3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метил-6-оксо-2-((пиримидин-2-илокси)метил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил	572,0

<p>26 (AB35, C14)</p>		<p>3-((4-бром-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил</p>	<p>458,1</p>
---	---	---	--------------

ПРИМЕР 27

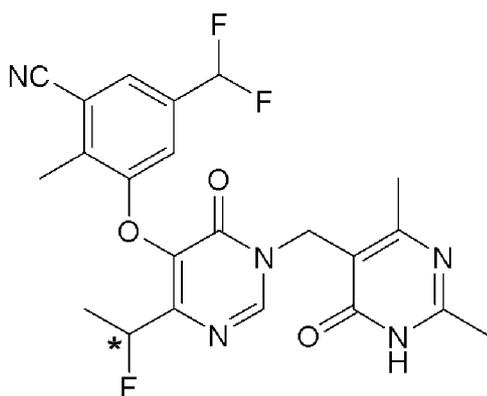


2-амино-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрил

Раствор 5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрила,

Пример 23 (800 мг, 1,594 ммоль), в EtOH (280 мл) перемешивали при 60°C в атмосфере NH₃ в течение 30 часов, а затем концентрировали с продувкой N₂, с получением неочищенного остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 499,1 (M+1).

ПРИМЕРЫ 28 (изомер А) и 29 (изомер В)



(S)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил,
и

(R)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

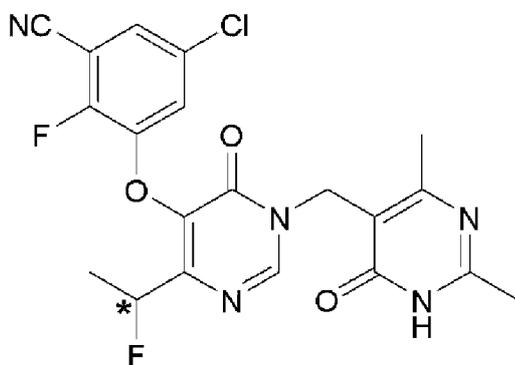
К перемешиваемому раствору 5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила, **AB27** (200 мг, 0,619 ммоль), в DMF (2 мл) добавляли 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидин, **C14** (115 мг, 0,619 ммоль), K₂CO₃ (171 мг, 1,237 ммоль) и бромид лития (53,7 мг, 0,619 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. TLC (50% EtOAc/PE) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая рацемическую смесь указанного в заголовке соединения. MS: 474,1 (M+1).

Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (180 мг, 0,380 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли KI (189 мг, 1,141 ммоль) и TMS-Cl (0,146 мл, 1,141 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. TLC (66% EtOAc/PE) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с 0,1% TFA), получая рацемическую смесь указанного в заголовке соединения. MS: 460,2 (M+1).

Рацемическую смесь очищали хиральной SFC (колонка IC-H, 25% EtOH/CO₂ с 0,1% NH₄OH) с получением **изомера А Примера 28** (более быстрое элюирование): MS: 460,2 (M+1); и **изомера В Примера 29** (более медленное элюирование): MS: 460,2 (M+1).

ПРИМЕРЫ 30 (изомер А) и 31 (изомер В)



(S)-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил, и

(R)-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил

Стадия 1: 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB24** (152 мг, 0,488 ммоль), в DMF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (202 мг, 1,46 ммоль), бромид лития (85 мг, 0,98 ммоль), а затем 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидин, **C14** (202 мг, 0,975 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. TLC (33% EtOAc/PE) и LC-MS показали, что реакция завершилась. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 462,2 (M+1).

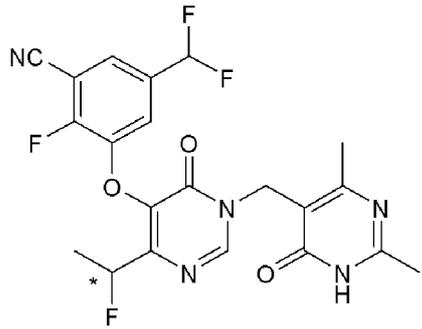
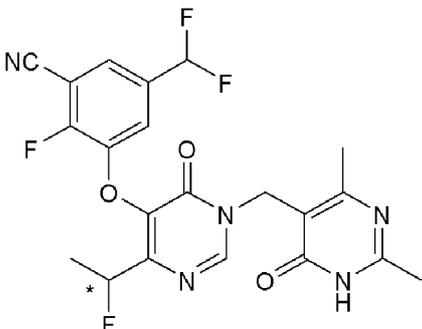
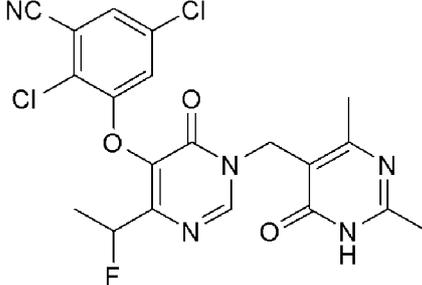
Стадия 2: 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-((4-гидрокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

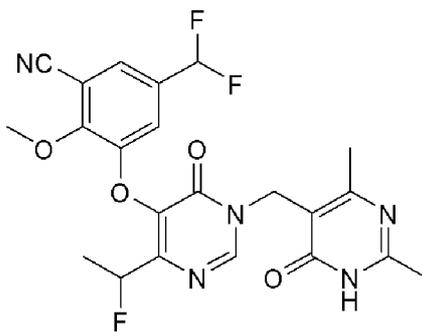
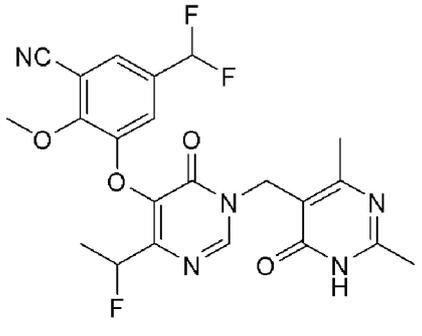
К раствору 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (150 мг, 0,325 ммоль) в ACN (3 мл), добавляли KI (67,9 мг, 0,409 ммоль) и TMS-Cl (0,136 мл, 1,065 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 5 часов. TLC (20% EtOAc/PE) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA) с получением рацемической смеси указанных в заголовке соединений. MS: 448,2 (M+1). Смесь двух стереоизомеров очищали с помощью хиральной SFC (IC-H, 35% IPA/CO₂), получая **изомер А Примера 30** (более быстрое элюирование): MS: 448,2 (M+1), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (с, 1H), 7,81 (шир. д, J=2,3 Гц, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 5,82-5,61 (м, 1H), 4,87 (шир. с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,59-1,47 (м, 3H); и **изомера В Примера 31** (более медленное элюирование): MS: 448,2 (M+1), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (с, 1H), 7,81 (дд, J=2,3, 4,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=2,3, 7,3 Гц, 1H), 5,83-5,62 (м, 1H), 4,87 (шир. с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,59-1,45 (м, 3H).

Следующие соединения, показанные в Таблице **14**, получали в виде рацемата с последующей очисткой с получением указанных изомеров способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения **Примера 30** с использованием указанных промежуточных соединений **AB** и **C**, описанных в соответствующих разделах.

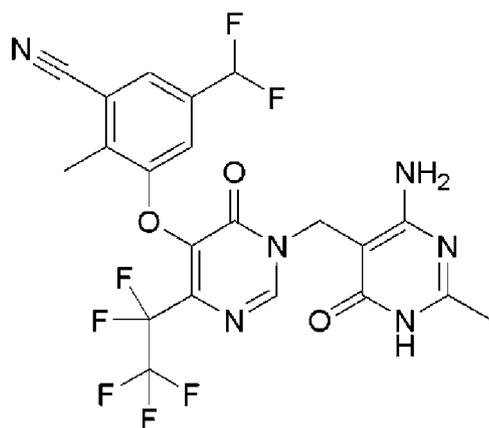
ТАБЛИЦА 14

Прим. № (AB #, C #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)

<p>32 (AB33, C14)</p>		<p>(S) или (R)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил одиночный энантиомер (изомер А с более быстрым элюированием)</p>	<p>464,1</p>
<p>33 (AB33, C14)</p>		<p>(R) или (S)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил одиночный энантиомер (изомер В с более медленным элюированием)</p>	<p>464,1</p>
<p>34 (AB26, C14)</p>		<p>(S) или (R)-2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил одиночный энантиомер (изомер А с более быстрым элюированием)</p>	<p>464,0</p>

<p>35 (AB32, C14)</p>		<p>(S) или (R)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил одиночный энантиомер (изомер А с более быстрым элюированием)</p>	<p>476,0</p>
<p>36 (AB32, C14)</p>		<p>(R) или (S)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил одиночный энантиомер (изомер В с более медленным элюированием)</p>	<p>476,0</p>

ПРИМЕР 37



3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 3-((1-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К охлажденному (0°C) раствору 5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB06** (100 мг, 0,253 ммоль), и (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метанола, **C13** (104 мг, 0,253 ммоль), в DCM (1265 мкл) добавляли трифенилфосфин (66,4 мг, 0,253 ммоль) и DIAD (49,2 мкл, 0,253 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 23°C в течение 16 часов, затем очищали непосредственно колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-50% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 787,2 (M+1).

Стадия 2: 3-((1-((4-амино-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил
3-((1-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил (130 мг, 0,165 ммоль) растворяли в TFA (2 мл) и нагревали при 100°C в течение 1 часа. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток дополнительно сушили азеотропным выпариванием с толуолом, чтобы выделить указанное в заголовке соединение. MS: 547,1 (M+1).

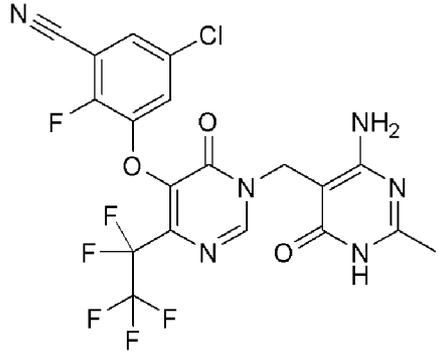
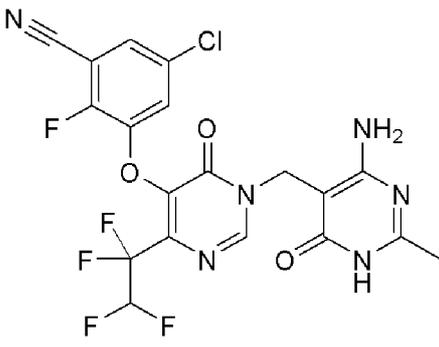
Стадия 3: 3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К охлажденному (0°C) раствору 3-((1-((4-амино-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрила (90 мг, 0,165 ммоль) в ACN (824 мкл), добавляли TMS-I (448 мкл, 3,29 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 часа. Реакцию нейтрализовали добавлением Na₂SO₃ (500 мкл), затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,05% NH₄OH), получая указанное в заголовке соединение. MS: 410,3 (M+1). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,88 (т, J=55,3 Гц, 1H), 6,58 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,10 (с, 3H).

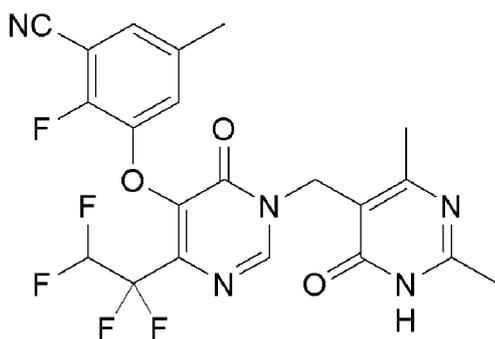
Следующие соединения, показанные в Таблице **15**, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения **Примера 37** с использованием указанных промежуточных соединений **AB** и **C**, описанных в соответствующих разделах.

ТАБЛИЦА 15

Прим. № (AB #, C #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)

<p>38 (AB12, C13)</p>		<p>3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил</p>	<p>521,1</p>
<p>39 (AB10, C13)</p>		<p>3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил</p>	<p>503,1</p>

ПРИМЕР 40



3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил

Стадия 1: 5-хлор-2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К смеси 5-хлор-2-фтор-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила **AB10** (153 мг, 0,418 ммоль), K_2CO_3 (133 мг, 0,964 ммоль) и LiBr (27,9 мг, 0,321 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидин, **C14** (60 мг, 0,321 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (с, 1H) 7,85 (дд, J=4,82, 2,63 Гц, 1H) 7,69 (дд, J=7,24, 2,41 Гц, 1H) 6,68-7,01 (м, 2H) 5,06 (с, 2H) 3,88 (с, 3H) 2,48 (с, 3H) 2,45 (с, 3H).

Стадия 2: 2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

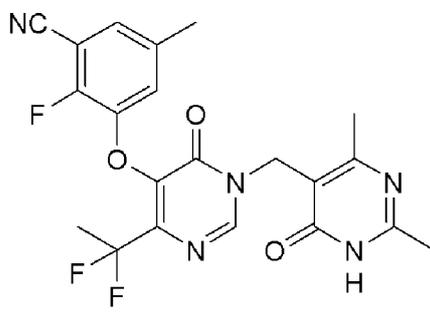
К смеси 5-хлор-2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (180 мг, 348,96 мкмоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли K₂CO₃ (144,68 мг, 1,05 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (131,42 мг, 1,05 мкмоль), X-Phos (83,18 мг, 174,48 мкмоль) и Pd(OAc)₂ (7,83 мг, 34,9 мкмоль). Образовавшуюся смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов, а затем очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 496,2 (M+1).

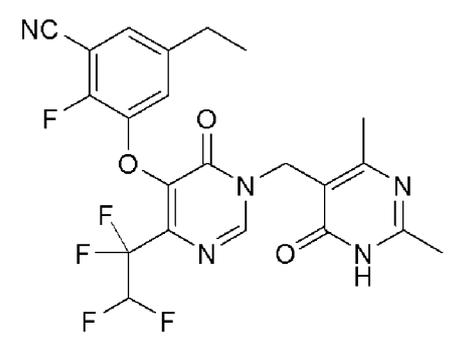
Стадия 3: 3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил

К раствору 2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (100 мг, 201,85 мкмоль) в ACN (5 мл) добавляли TMS-Cl (65,79 мг, 605,56 мкмоль) и KI (100,52 мг, 605,56 мкмоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 482,1 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H) 7,42 (шир. д, J=3,75 Гц, 1H) 7,21-7,27 (м, 1H) 6,70-7,01 (м, 1H)) 4,91 (с, 2H) 2,35 (с, 3H) 2,28 (с, 3H) 2,23 (с, 3H).

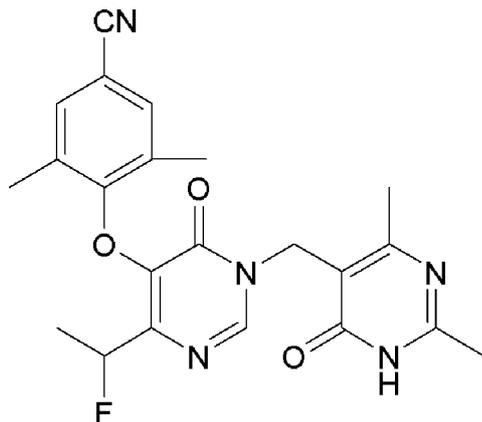
Следующие соединения, показанные в Таблице 16, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения **Примера 40** с использованием указанных промежуточных соединений **AB** и **C**, описанных в соответствующих разделах.

ТАБЛИЦА 16

Прим. № (AB #, C #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
41 (AB34, C14)		3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил	446,2

<p>42 (AB10, C14)</p>		<p>3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-этил-2-фторбензонитрил</p>	<p>496,2</p>
-------------------------------	---	--	--------------

ПРИМЕР 43 (изомер А)



(S) или (R)-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

Стадия 1: 4-((4-ацетил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

К раствору 4-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила, **AB16** (650 мг, 1,45 ммоль), в TFA (5 мл, 64,9 ммоль) добавляли TFAA (2,5 мл, 17,70 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 6 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали до pH ~9 насыщ. водн. раствором NaHCO₃. (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (MS: 284,1 (M+1), 589,1 (2M+23)), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: 4-((4-ацетил-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

К раствору 4-((4-ацетил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (500 мг) (неочищенного) и бромида лития (307 мг, 3,53 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидин, **C14** (366 мг, 1,765 ммоль), и K₂CO₃ (488 мг, 3,53 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. По завершении реакции добавляли воду (5,0

мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью пластин для препаративной TLC (10% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 3: 4-((4-(1-гидроксиэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

К раствору 4-((4-ацетил-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (200 мг, 0,438 ммоль) в MeOH (1,0 мл) добавляли 1М раствор Zn(BH₄)₂ в THF (0,110 мл, 0,110 ммоль) при -10-0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при -10-0°C в течение 0,5 часа. TLC (10% MeOH/DCM) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (4 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 4: 4-((4-(1-фторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

К раствору 4-((4-(1-гидроксиэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (130 мг, 0,269 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли DAST (0,082 мл, 0,618 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. TLC (10% MeOH/DCM) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 438,1 (M+1).

Стадия 5: 4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

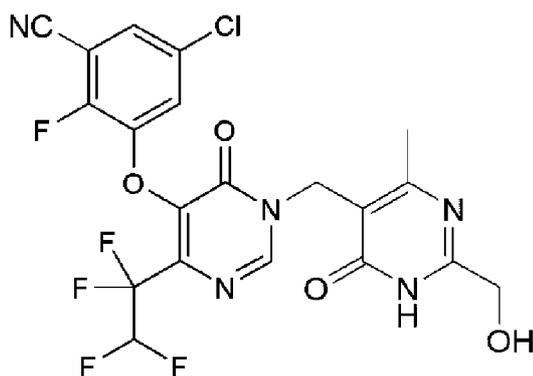
К раствору 4-((4-(1-фторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ила)окси)-3,5-диметилбензонитрила (150 мг, 0,261 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли KI (216 мг, 1,303 ммоль) и TMS-Cl (0,167 мл, 1,303 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая рацемическую смесь указанного в заголовке соединения. MS: 424,1 (M+1). Рацемическую смесь очищали хиральной SFC (колонка IC-H, 40% IPA/CO₂ с 0,1% NH₄OH), получая **изомер А Примера 43** (более быстрое элюирование) MS: 424,1 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,44 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,49 (д, J=7,24, 2H), 6,06 (д, J=6,00, 0,5H), 5,94 (д, J=6,80, 0,5H) 4,77 (с, 2H). 2,22 (д, J=10,4, 6H), 2,06 (с, J=7,2, 6H), 1,58 (м, 3H).

ПРИМЕР 44 (изомер В)

Стадия 3: 5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-2-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,2-дигидропиримидин-3-ил)окси)бензонитрила (80 мг, 0,147 ммоль) в ACN (0,5 мл) добавляли KI (73,1 мг, 0,440 ммоль) и TMS-Cl (0,056 мл, 0,440 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая рацемическую смесь указанного в заголовке соединения. MS: 532 (M+1). Рацемическую смесь очищали с помощью хиральной SFC (колонка IC-H, 25% IPA/CO₂ с 0,1% NH₄OH), получая **изомер В Примера 44** (более медленное элюирование) в качестве указанного в заголовке соединения. MS: 532 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8,82 (с, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,72 (дд, J=7,40, 2,38 Гц, 1H), 6,72-7,02 (м, 1H), 5,67 (шир. с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,41-4,51 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,72 Гц, 3H).

ПРИМЕР 45



5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 5-хлор-2-фтор-3-((1-((4-метокси-6-метил-2-винилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-фтор-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB10** (442 мг, 0,967 ммоль), 5-(хлорметил)-4-метокси-6-метил-2-винилпиримидина, **C24** (240 мг, 0,967 ммоль), в DMF (8 мл) добавляли K₂CO₃ (267 мг, 1,933 ммоль) и бромид лития (126 мг, 1,450 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. TLC (50% EtOAc/PE) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

хроматографией на диоксиде кремния (10-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 528 (M+1).

Стадия 2: 5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-формил-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-фтор-3-((1-((4-метокси-6-метил-2-винилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (270 мг, 0,512 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл), добавляли 2,6-диметилпиримидин (110 мг, 1,023 ммоль), оксид осмия (VIII) (6,50 мг, 0,026 ммоль) и периодат натрия (328 мг, 1,535 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 30 минут. TLC (50% EtOAc/PE) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS: 529,9 (M+1).

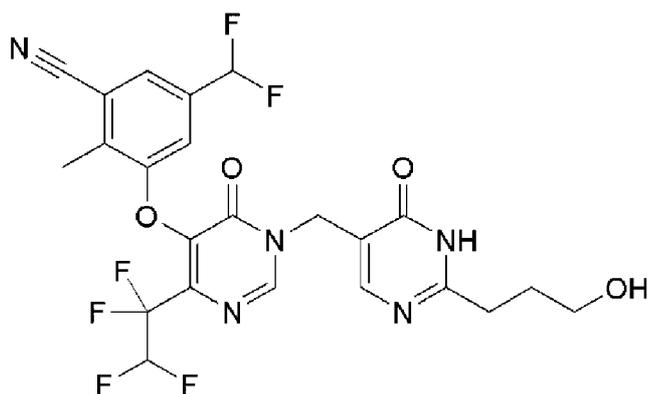
Стадия 3: 5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-формил-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (80 мг, 0,151 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли 1M раствор Zn(BH₄)₂ в DCM (0,151 мл, 0,151 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 минут. TLC (66% EtOAc/PE) показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS: 532 (M+1).

Стадия 4: 5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (70 мг, 0,132 ммоль) в ACN (1,5 мл) в атмосфере N₂ добавляли KI (65,5 мг, 0,395 ммоль) и TMS-Cl (0,050 мл, 0,395 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, а затем очищали непосредственно обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 518 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 8,81 (с, 1H), 7,85 (дд, J=4,52, 2,54 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=7,28, 2,43 Гц, 1H), 6,69-7,03 (м, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).

ПРИМЕР 46



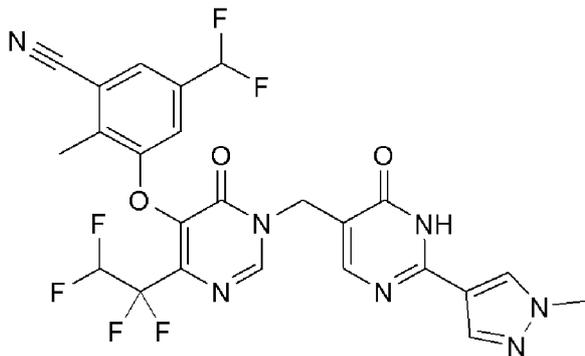
5-(дифторметил)-3-((1-((2-(3-гидроксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 3-((1-((2-хлор-4-метоксипиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB07** (1 г, 2,65 ммоль), в NMP (8,84 мл) добавляли K_2CO_3 (0,733 г, 5,30 ммоль) и 2-хлор-5-(хлорметил)-4-метоксипиримидин, **C19** (0,537 г, 2,78 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ LC-MS показал желаемый продукт и отсутствие исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Белый осадок собирали на фильтре и промывали водой (3 х), затем сушили на воздухе, получая указанное в заголовке соединение. MS: 534,2 (M+1).

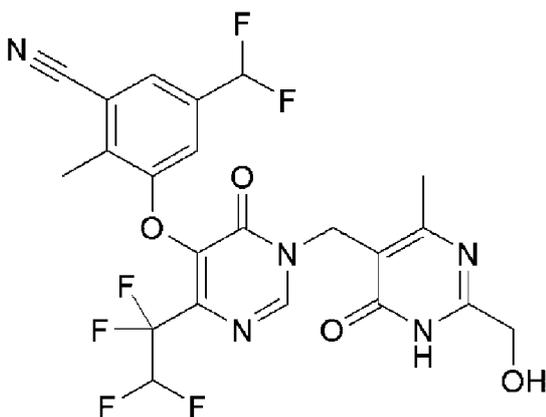
Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((2-(3-гидроксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Смесь 3-((1-((2-хлор-4-метоксипиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрила (30 мг, 0,056 ммоль), трифтор(3-гидроксипропил)бората калия (37,3 мг, 0,225 ммоль), карбоната цезия (18,31 мг, 0,056 ммоль) и хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладия (II) (предкатализатор cataCXimum A Pd G2) (3,76 мг, 5,62 мкмоль) продували N_2 , а затем добавляли 1,4-диоксан (1,6 мл) и воду (0,4 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 10 минут. LC-MS показала образование желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли Et_2O , сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток снова обрабатывали ACN (1,5 мл), а затем обрабатывали йодидом калия (28,0 мг, 0,169 ммоль) и хлортриметилсиланом (0,071 мл, 0,562 ммоль). Полученную реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 10 минут, а затем очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 544,2 (M+1).

Пример 47

5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрил

Это соединение получали как описано в **Примере 46**, но с использованием (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты. MS: 566,3 (M+1).

ПРИМЕР 48

5-(дифторметил)-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 3-((1-((2-хлор-4-метокси-6-метилпириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB07** (1,5 г, 3,98 ммоль), и (2-хлор-4-метокси-6-метилпириимидин-5-ил)метанола, **C20** (0,750 г, 3,98 ммоль), в толуоле (30 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин (1,564 г, 5,96 ммоль), а затем по каплям добавляли DIAD (1,160 мл, 5,96 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

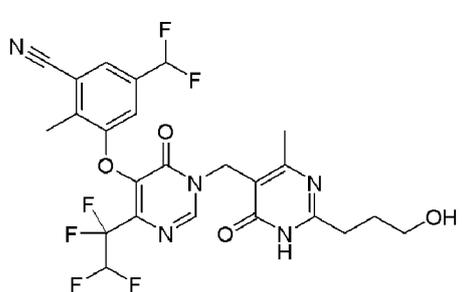
колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-35% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 548,2 (M+1).

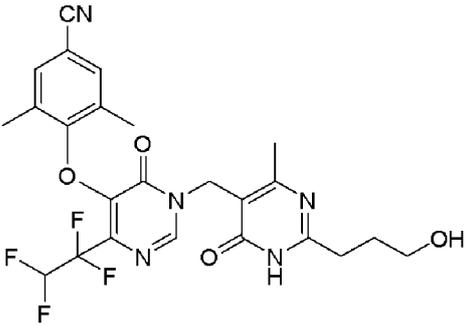
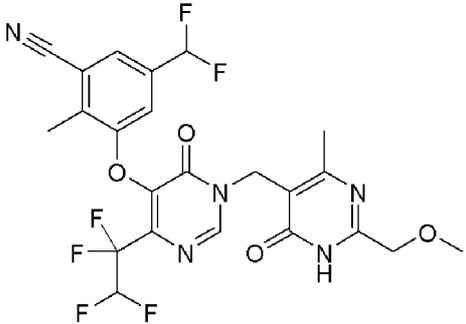
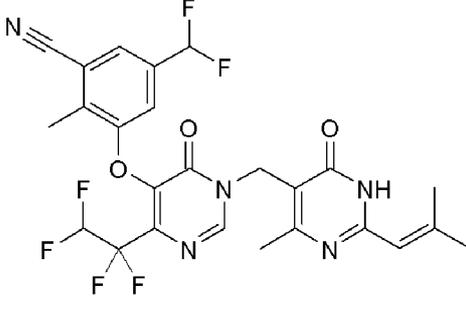
Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К продуваемой N₂ смеси 3-((1-((2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрила (50 мг, 0,091 ммоль), трифтор(((4-метоксибензил)окси)метил)бората калия (47,1 мг, 0,183 ммоль) и предкатализатора cataCXimum A Pd G2 (12,20 мг, 0,018 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (500 мкл) добавляли 2М водный раствор карбоната цезия (500 мкл, 1,000 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 150°C в микроволновой печи в течение 10 минут. LC-MS показала образование желаемого продукта. Реакционную смесь экстрагировали Et₂O (2 x). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали ACN (1 мл), а затем обрабатывали йодидом калия (45,5 мг, 0,274 ммоль) и хлортриметилсиланом (116 мкл, 0,913 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 10 минут. LC-MS показала образование желаемого продукта. Смесь очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 530,3 (M+1).

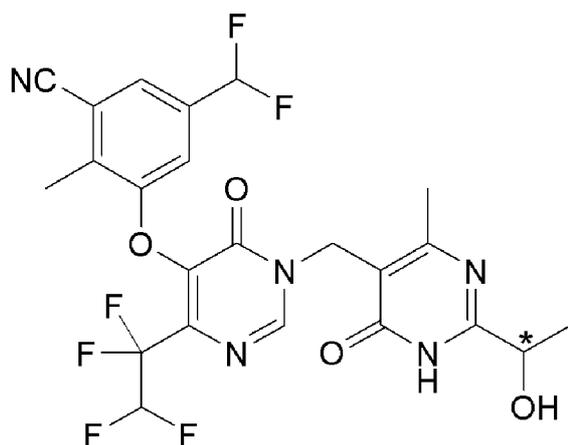
Следующие соединения, показанные в Таблице 17, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения **Примера 48** с использованием указанных промежуточных соединений **AB** и **C**, описанных в соответствующих разделах, и соответствующей бороновой кислоты или трифторбората калия для стадии 2.

ТАБЛИЦА 17

Прим. № (AB #, C #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
49 (AB07, C20)		5-(дифторметил)-3-((1-((2-(3-гидроксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил	558,2

<p>50 (AB11, C20)</p>		<p>4-((1-((2-(3- гидроксипропил)-4-метил- 6-оксо-1,6- дигидропириимидин-5- ил)метил)-6-оксо-4- (1,1,2,2-тетрафторэтил)- 1,6-дигидропириимидин-5- ил)окси)-3,5- диметилбензонитрил</p>	<p>522,2</p>
<p>51 (AB07, C20)</p>		<p>5-(дифторметил)-3-((1-((2- (метоксиметил)-4-метил-6- оксо-1,6- дигидропириимидин-5- ил)метил)-6-оксо-4- (1,1,2,2-тетрафторэтил)- 1,6-дигидропириимидин-5- ил)окси)-2- метилбензонитрил</p>	<p>544,3</p>
<p>52 (AB07, C20)</p>		<p>5-(дифторметил)-2-метил- 3-((1-((4-метил-2-(2- метилпроп-1-ен-1-ил)-6- оксо-1,6- дигидропириимидин-5- ил)метил)-6-оксо-4- (1,1,2,2-тетрафторэтил)- 1,6-дигидропириимидин-5- ил)окси)бензонитрил</p>	<p>554,3</p>

ПРИМЕРЫ 53 (смесь изомеров) и 54 (изомер А)



5-(дифторметил)-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил (53, рацемическая смесь), и

5-(дифторметил)-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил (54, одиночный S- или R-изомер)

Стадия 1: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-метокси-6-метил-2-винилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Смесь 3-((1-((2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрила (указанное в заголовке соединение со стадии 1 **Примера 48**) (230 мг, 0,420 ммоль), винилтрифторбората калия (169 мг, 1,259 ммоль), PdCl₂(dppf) (92 мг, 0,126 ммоль) и карбоната цезия (850 мг, 2,61 ммоль) в 1,4-диоксане (1679 мкл) и воде (420 мкл) продували N₂ и нагревали при 150°C в микроволновой печи в течение 15 минут. LC-MS показала образование желаемого продукта в виде основного пика. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc (2 x). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (40-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 540,2 (M+1).

Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((2-формил-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

В 20 мл сосуд добавляли 5-(дифторметил)-3-((1-((4-метокси-6-метил-2-винилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил (118 мг, 0,219 ммоль), тетроксид осмия (274 мкл, 0,022 ммоль), 2,6-диметилпиридин (51,0 мкл, 0,437 ммоль) и периодат натрия (140 мг, 0,656 ммоль) в 1,4-диоксане (1641 мкл) и воде (547 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционный раствор разбавляли EtOAc (50 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (2 x

20 мл), водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), а затем сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 542,2 (M+1).

Стадия 3: 5-(дифторметил)-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-этилбензонитрил

К охлажденному ($-78^\circ C$) раствору 5-(дифторметил)-3-((1-((2-формил-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (38 мг, 0,070 ммоль) в THF (351 мкл) добавляли по каплям 3M раствор метилмагнийбромида в Et_2O (28,1 мкл, 0,084 ммоль). Полученную смесь перемешивали при $-78^\circ C$ до тех пор, пока LC-MS не показала полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc (2 x). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 558,3 (M+1).

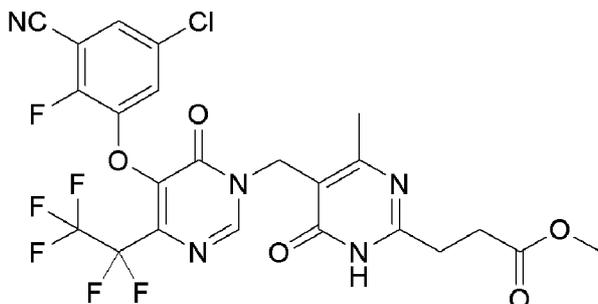
Стадия 4: 5-(дифторметил)-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К смеси 5-(дифторметил)-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (34 мг, 0,061 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли KI (10 мг, 0,060 ммоль) и TMS-Cl (66 мкл, 0,516 ммоль). Полученную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 10 минут в микроволновой печи. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой, затем фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (CN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение, **Пример 53** (рацемическая смесь) MS: 544,2 (M+1). Эту рацемическую смесь очищали с помощью хиральной SFC (колонка AD-H, 15% MeOH/ CO_2 с 0,1% DEA), получая указанное в заголовке соединение, **изомер А Примера 54** (изомер А с более быстрым элюированием). MS: 544,4 (M+1). 1H ЯМР (600 МГц, ацетон- d_6) δ 8,77 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,80 (т, $J=48$ Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,44 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 55

и добавляли гидрохлорид пиридина (36,2 мг). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли DMSO (1 мл) и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 578,2 (M+1). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 8,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,43 (т, J=6,1 Гц, 1H), 3,42 (т, J=6,1 Гц, 1H), 2,63 (т, J=7,4 Гц, 1H), 2,57 (т, J=7,4 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,08 (м, 1H), 1,78 (м, 1H).

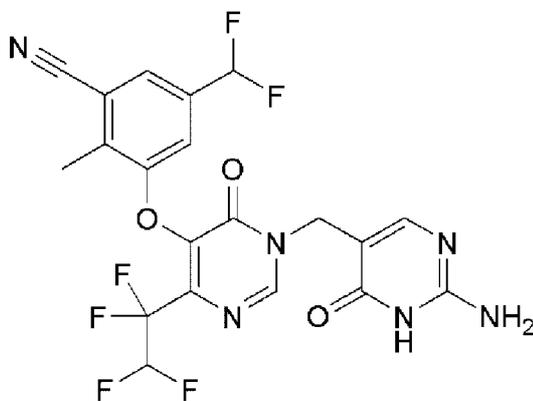
ПРИМЕР 56



метил-3-(5-((5-(5-хлор-3-циано-2-фторфенокси)-6-оксо-4-(перфторэтил)пиримидин-1(6H)-ил)метил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропаноат

Это соединение получали как описано в **Примере 56**, но с использованием метил-3-бромпропаноата. MS: 592,2 (M+1).

ПРИМЕР 57



3-((1-((2-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 3-((1-((2-хлор-4-метоксипиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К охлажденной (0°C) суспензии 5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB07** (1,4 г, 3,71 ммоль), и K₂CO₃ (0,513 г, 3,71 ммоль) в DMF (18,56 мл) добавляли 2-хлор-5-(хлорметил)-4-метоксипиримидин, **C19** (0,860 г, 4,45 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и LC-MS показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-80% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 534,1 (M+1).

Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-метокси-2-((4-метоксибензил)амино)пиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К раствору 3-((1-((2-хлор-4-метоксипиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрила (95 мг, 0,178 ммоль) в THF (890 мкл) добавляли 4-метоксибензиламин (48,8 мг, 0,356 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в EtOAc (10 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 635,2 (M+1).

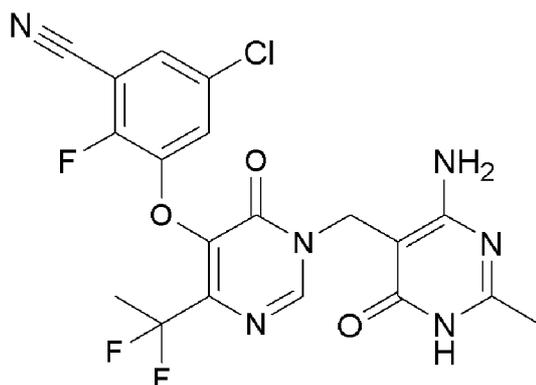
Стадия 3: 3-((1-((2-амино-4-метоксипиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-3-((1-((4-метокси-2-((4-метоксибензил)амино)пиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (0389804-0171) (110 мг, 0,173 ммоль) в DCM (867 мкл) добавляли TFA (134 мкл, 1,734 ммоль) и TFAA (24,49 мкл, 0,173 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. LC-MS показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. MS: 515,2 (M+1).

Стадия 4: 3-((1-((2-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К раствору 3-((1-((2-амино-4-метоксипиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрила (85 мг, 0,165 ммоль) в ACN (826 мкл) добавляли TMS-I (225 мкл, 1,652 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 110°C в микроволновой печи до тех пор, пока LC-MS не показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором Na₂SO₃, фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 501,2 (M+1).

ПРИМЕР 58



3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил

Стадия 1: 5-хлор-3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил

К раствору 5-хлор-3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрила, **AB34** (100 мг, 0,303 ммоль), в DMF (3 мл) добавляли 4-хлор-5-(хлорметил)-6-метокси-2-метилпиримидин, **C22** (69,1 мг, 0,334 ммоль), карбонат калия (126 мг, 0,910 ммоль) и бромид лития (26,3 мг, 0,303 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 8 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 500,1 (M+1)

Стадия 2: 5-хлор-3-((9-(1,1-дифторэтил)-4-метокси-11-(4-метоксибензил)-2-метил-7-оксо-7,10,10а,11-тетрагидро-5Н-дипиримидо[1,2-а:4',5'-d]пиримидин-8-ил)окси)-2-фторбензонитрил

К раствору 5-хлор-3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрила (60 мг, 0,120 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (16,45 мг, 0,120 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли TEA (0,033 мл, 0,240 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-20% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 601 (2M+1).

Стадия 3: 3-((1-((4-амино-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил

К раствору 5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метокси-6-((4-метоксибензил)амино)-2-метилпиримидин-5-ил)метил))-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрила (30 мг, 0,050 ммоль) в TFA (3 мл) добавляли TFAA (7,05 мкл, 0,050 ммоль). Полученный реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 481,1 (M+1).

Стадия 4: 3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил

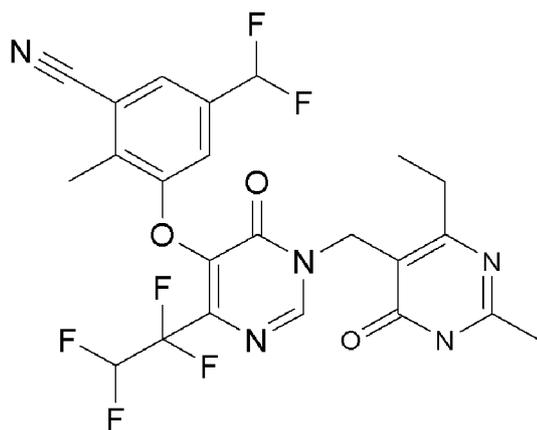
К раствору 3-((1-((4-амино-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрила (15 мг, 0,031 ммоль) в ACN (3 мл) добавляли KI (15,54 мг, 0,094 ммоль) и TMS-Cl (0,012 мл, 0,094 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 481,1 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,72 (шир. с, 1H) 8,58 (с, 1H) 7,79-7,89 (м, 1H) 7,66 (дд, J=7,34, 2,32 Гц, 1H) 6,65 (шир. с, 2H) 4,78 (с, 2H) 2,15 (с, 3H) 1,93 (т, J=19,44 Гц, 3H).

Следующие соединения, показанные в Таблице 18, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения **Примера 58** с использованием указанных промежуточных соединений **AB**.

ТАБЛИЦА 18

Прим. № (AB #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
59 (AB07)		3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил	515,2
60 (AB05)		3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил	483,2

ПРИМЕР 61



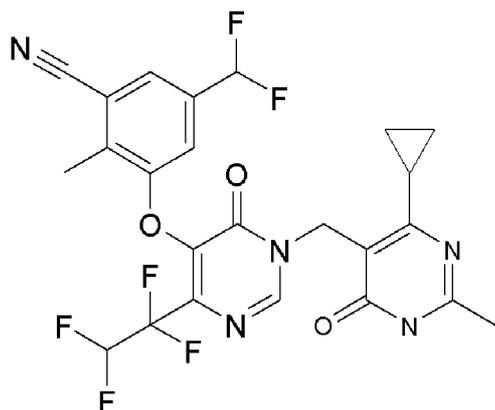
5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB07** (392 мг, 1,039 ммоль), и 4-хлор-5-(хлорметил)-6-метокси-2-метилпиримидина, **C22** (323 мг, 1,56 ммоль), в DMF (3464 мкл) добавляли K_2CO_3 (287 мг, 2,078 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой, а затем экстрагировали EtOAc (3 x). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 548,2 (M+1).

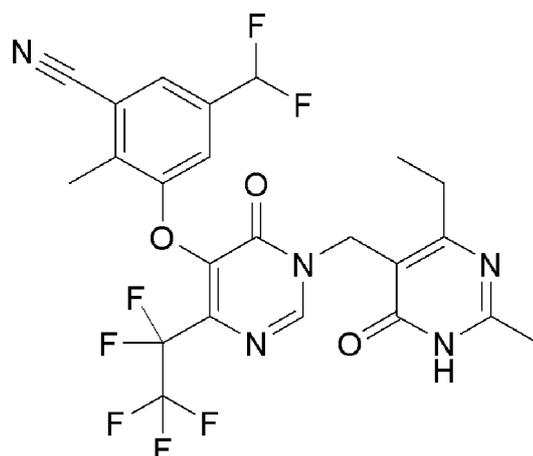
Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Смесь 3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрила (10,9 мг, 0,020 ммоль), этилбороновой кислоты (21 мг, 0,284 ммоль), Cs_2CO_3 (19,45 мг, 0,060 ммоль) и предкатализатора cataCXium A Pd G2 (5,32 мг, 7,96 мкмоль) продували N_2 , а затем обрабатывали 1,4-дихсоаном (500 мкл) и водой (50 мкл). Полученную смесь нагревали при 150°C в микроволновой печи в течение 10 минут. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь экстрагировали Et₂O (2 x). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ACN (1 мл), затем добавляли KI (9,91 мг, 0,060 ммоль) и TMS-Cl (25,4 мкл, 0,199 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 528,2 (M+1).

Пример 62

2-((1-((4-циклопропил-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

Это соединение получали как описано в **Примере 61**, с использованием циклопропилбороновой кислоты. MS: 540,2 (M+1).

ПРИМЕР 63

5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-дифторметил)-2-метилбензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB06** (1200 мг, 3,04 ммоль), и 4-хлор-5-(хлорметил)-6-метокси-2-метилпиримидина, **C22** (711 мг, 3,43 ммоль), в DMF (15,2 мл) добавляли K₂CO₃ (839 мг, 6,07 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в EtOAc (20 мл), промывали водой (2 x 10 мл) и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-75% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 566,0 (M+1).

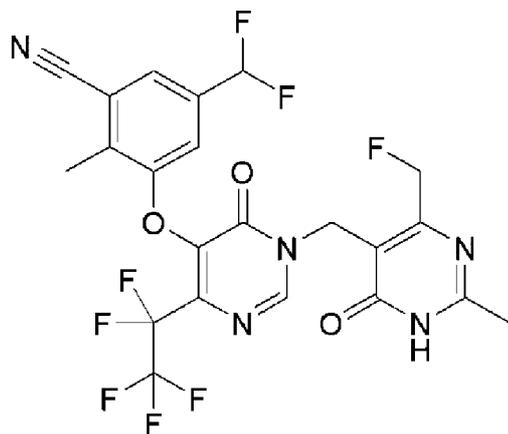
Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Смесь 3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-дифторметил)-2-метилбензонитрила (50 мг, 0,088 ммоль), этилбороновой кислоты (9,79 мг, 0,133 ммоль), хлор[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладия (II) (5,91 мг, 8,84 мкмоль) и Cs₂CO₃ (86 мг, 0,265 ммоль) продували N₂, затем растворяли в воде (80 мкл) и 1,4-диоксане (803 мкл). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов, а затем фильтровали через CELITE®. Фильтрат разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (2 x 3 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 560,1 (M+1).

Стадия 3: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (18 мг, 0,032 ммоль) в DMF (1000 мкл) добавляли гидрохлорид пиридина (18,59 мг, 0,161 ммоль). Полученную смесь нагревали при 120°C в течение 15 минут. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли DMSO (1 мл) и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 546,1 (M+1).

ПРИМЕР 64



5-(дифторметил)-3-((1-((4-(фторметил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, **AB06** (1750 мг, 4,43 ммоль), и 4-хлор-5-(хлорметил)-6-метокси-2-метилпиримидина, **C22** (1 г, 4,83 ммоль), в DMF (22,14 мл)

добавляли K_2CO_3 (1,224 г, 8,86 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор выливали в EtOAc (20 мл), промывали водой (2 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-75% EtOAc:гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 566,1 (M+1).

Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)метил)-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил (150 мг, 0,265 ммоль) растворяли в воде (241 мкл) и 1,4-диоксане (2410 мкл) и дегазировали. Затем добавляли предкатализатор CataCXium A Pd G2 (17,73 мг, 0,027 ммоль), трифтор(((4-метоксибензил)окси)метил)борат калия (103 мг, 0,398 ммоль) и Cs_2CO_3 (259 мг, 0,795 ммоль). Полученную реакционную смесь дегазировали и нагревали при 100°C в течение 1 часа, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 682,1 (M+1).

Стадия 3: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-(гидроксиметил)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-3-((1-((4-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)метил)-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (123 мг, 0,180 ммоль) в CH_2Cl_2 (1805 мкл) добавляли TFA (139 мкл, 1,805 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Материал концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 562,1 (M+1).

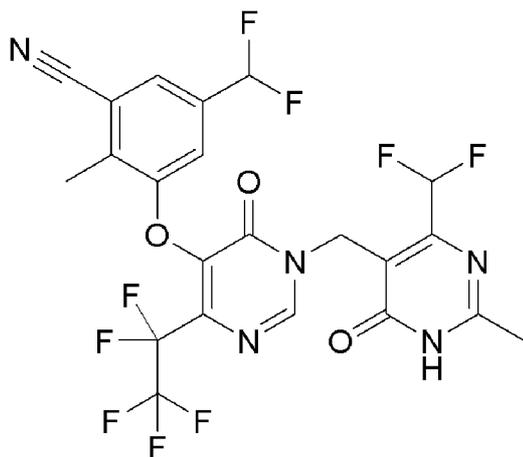
Стадия 4: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-(фторметил)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Раствор 5-(дифторметил)-3-((1-((4-(гидроксиметил)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (101 мг, 0,180 ммоль) в DCM (900 мкл) обрабатывали DAST (59,4 мкл, 0,450 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 72 часов. Раствор разбавляли DCM (10 мл) и медленно гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH ~7. Затем органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 564,1 (M+1).

Стадия 5: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-(фторметил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Раствор 5-(дифторметил)-3-((1-((4-(фторметил)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (100 мг, 0,177 ммоль) в DMF (1775 мкл) обрабатывали гидрохлоридом пиридина (103 мг, 0,887 ммоль). Полученную реакцию смесь нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,05% NH₄OH), получая указанное в заголовке соединение. MS: 550,1 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,86 (т, J=55,3 Гц, 1H), 5,38 (д, J=46,8 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

ПРИМЕР 65



5-(дифторметил)-3-((1-((4-(дифторметил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 5-(дифторметил)-3-((1-((6-метокси-2-метил-4-винил-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Смесь 3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрила, (указанное в заголовке соединение со стадии 1 **Примера 63**) (200 мг, 0,353 ммоль), трибутил(винил)станнана (208 мкл, 0,707 ммоль) и дихлорида бис(трифенилфосфон)палладия (II) (49,6 мг, 0,071 ммоль) в толуоле (3535 мкл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смесь распределяли между EtOAc и насыщенным раствором KF. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут, затем фильтровали, органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-80% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 558,1 (M+1).

Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-формил-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

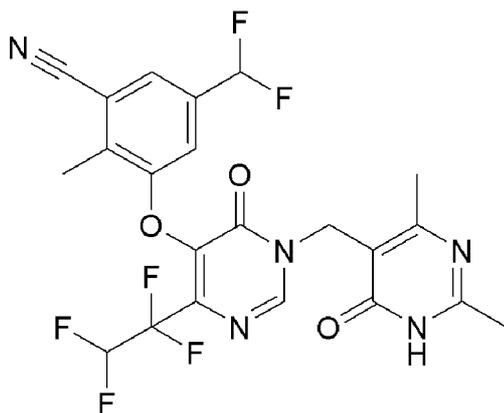
К раствору 5-(дифторметил)-3-((1-((6-метокси-2-метил-4-винил-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (100 мг, 0,179 ммоль) в смеси диоксана (1345 мкл) и воды

(448 мкл) добавляли 2,5% (по массе) раствор оксида осмия (VIII) в трет-бутаноле (225 мкл, 0,018 ммоль), 2,6-диметилпиридин (41,6 мкл, 0,359 ммоль) и периодат натрия (115 мг, 0,538 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 часов. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным NH₄Cl (2 x 20 мл), водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-60% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 560,1 (M+1).

Стадия 3: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-(дифторметил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Раствор 5-(дифторметил)-3-((1-((4-формил-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (40 мг, 0,072 ммоль) в DCM (358 мкл) обрабатывали DAST (23,62 мкл, 0,179 ммоль). Полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали DMF (1 мл), гидрохлоридом пиридина (83 мг, 0,715 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 15 минут до тех пор, пока не израсходовался весь исходный материал. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 568,1 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,98 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,48-6,65 (м, 3H), 5,05 (с, 2H), 2,49 (п, J=1,8 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H).

ПРИМЕР 66



5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Стадия 1: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

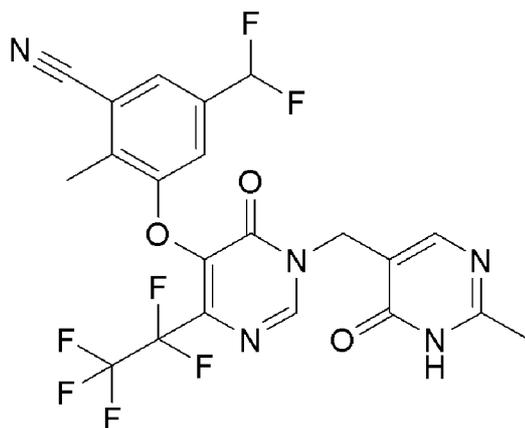
Смесь 5-фтор-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она, **BC05** (23 мг, 0,063 ммоль), 5-(дифторметил)-3-гидрокси-2-метилбензонитрила, **A02** (11,56 мг, 0,063 ммоль), и карбоната калия (26,2 мг,

0,189 ммоль) в NMP (210 мкл) нагревали при 80°C, пока LC-MS не показала полное превращение исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой, осадок собирали на фильтре и промывали водой (3 x), затем сушили на воздухе, получая указанное в заголовке соединение. MS: 528,2 (M+1).

Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Смесь 5-(дифторметил)-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила и йодида калия (10,48 мг, 0,063 ммоль) в ACN (2 мл) обрабатывали TMS-Cl (48,4 мкл, 0,379 ммоль), затем нагревали при 100°C в течение 10 минут. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 514,2 (M+1). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).

ПРИМЕР 67



5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

Смесь 5-фтор-3-((4-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-она, **BC02** (16 мг, 0,043 ммоль), 5-(дифторметил)-3-гидрокси-2-метилбензонитрила, **A02** (7,96 мг, 0,043 ммоль) и карбоната калия (18,02 мг, 0,130 ммоль) в NMP (145 мкл) нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой, осадок собирали на фильтре, промывали водой (2 x) и сушили на воздухе, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали для следующей стадии без очистки. MS: 532,2 (M+1).

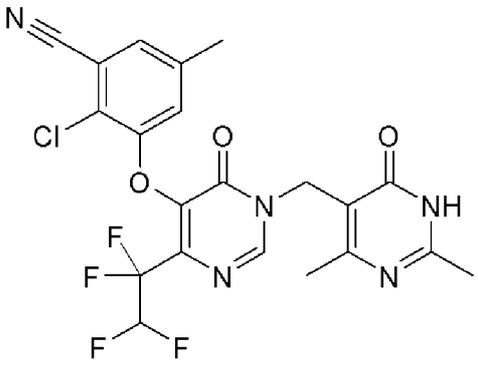
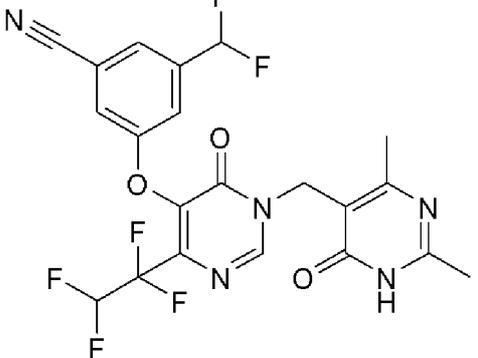
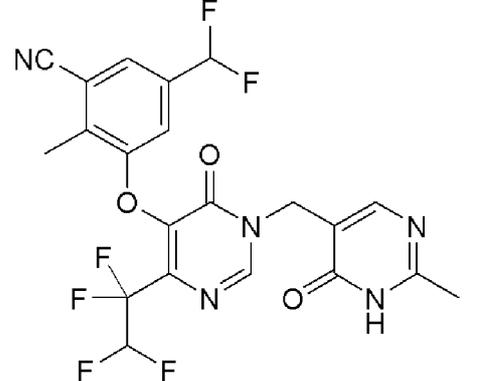
Стадия 2: 5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил

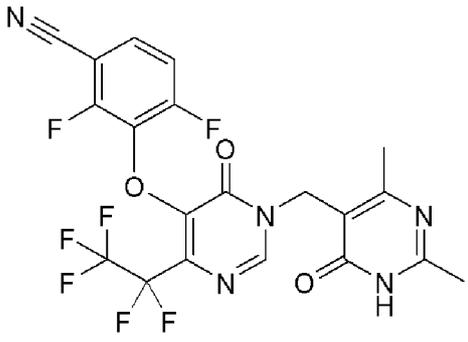
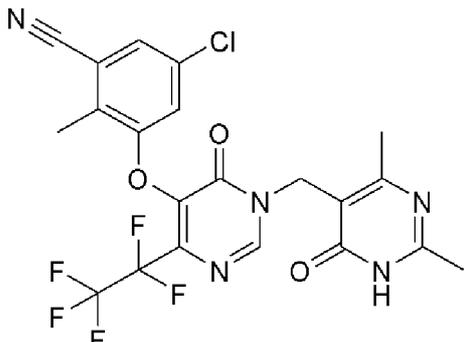
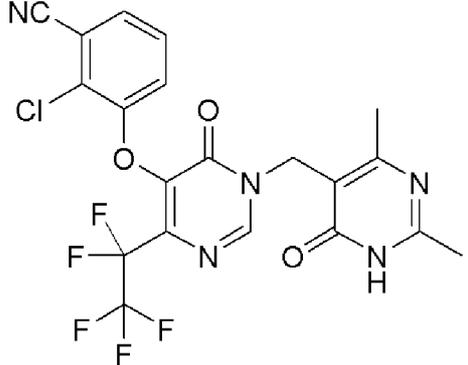
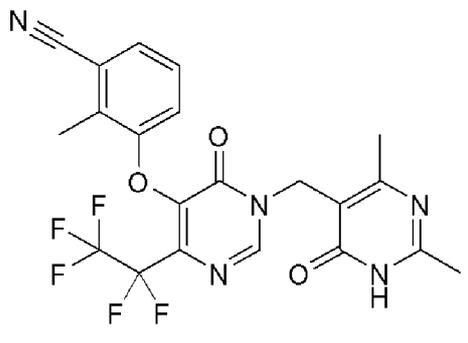
Вышеуказанный неочищенный материал и KI (21,64 мг, 0,130 ммоль) в ACN (2 мл) обрабатывали TMS-Cl (70 мкл, 0,548 ммоль), затем нагревали при 100°C, пока LC-MS не

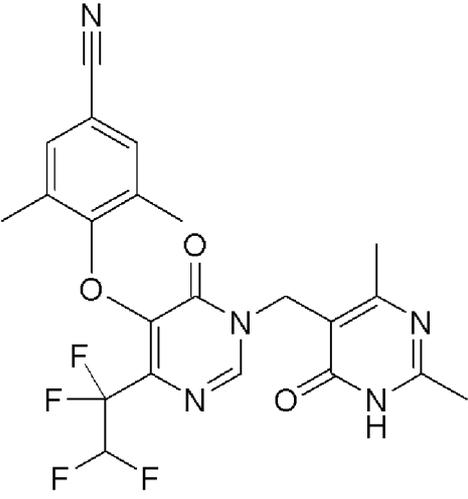
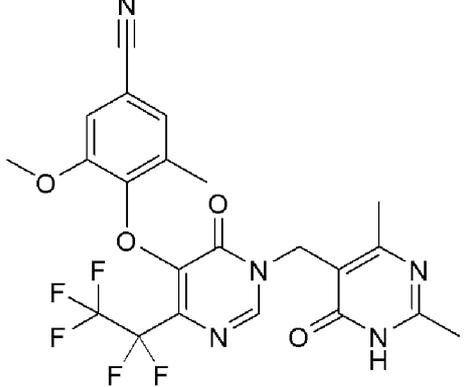
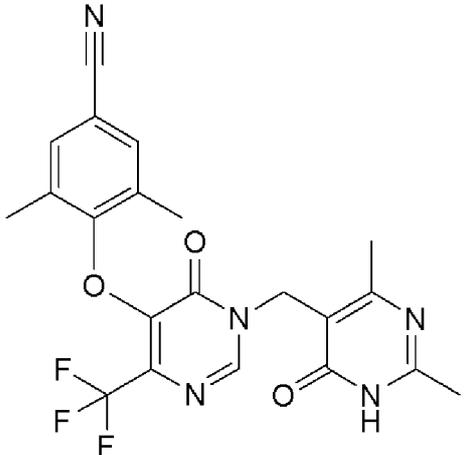
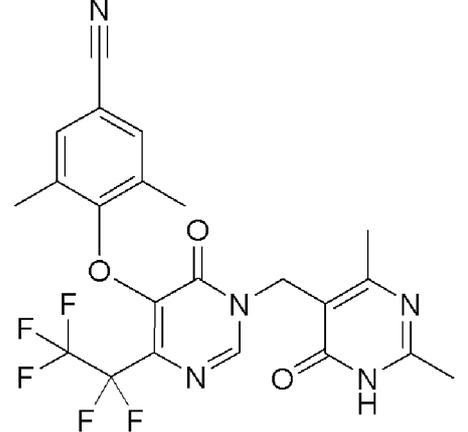
показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 518,2 (M+1). ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-d₄) δ 8,67 (с, 2H), 8,04 (с, 2H), 7,60 (с, 2H), 7,03 (с, 2H), 6,68 (с, 1H), 3,30 (с, 19H), 2,54 (с, 6H), 2,45 (с, 6H), 1,93 (с, 1H).

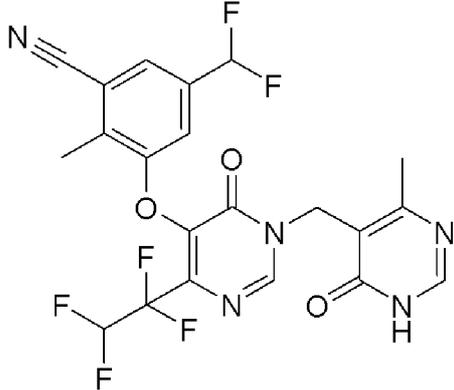
Следующие соединения, показанные в Таблице 19, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения **Примера 67** с использованием указанных промежуточных соединений **BC** и **A**.

ТАБЛИЦА 19

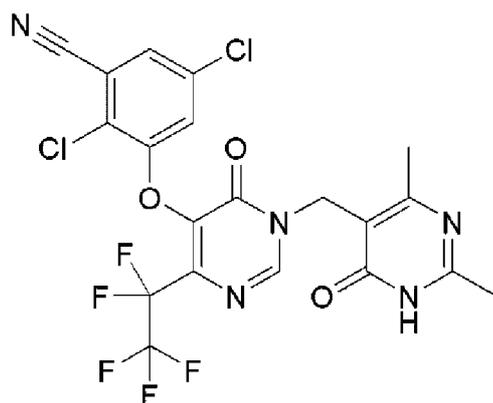
Прим. № (BC #, A #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
68 (BC05, A 10)		2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил	498,0
69 (BC05, A01)		3-(дифторметил)-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	500,1
70 (BC03, A02)		5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	500,2

<p>71 (BC0, A17)</p>		<p>3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,4-дифторбензонитрил</p>	<p>504,2</p>
<p>72 (BC01, A07)</p>		<p>5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил</p>	<p>516,2</p>
<p>73 (BC01, A18)</p>		<p>3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил</p>	<p>502,1</p>
<p>74 (BC01, A19)</p>		<p>3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил</p>	<p>482,2</p>

<p>75 (BC05, A20)</p>		<p>4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил</p>	<p>477</p>
<p>76 (BC01, A21)</p>		<p>4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метокси-5-метилбензонитрил</p>	<p>512,3</p>
<p>77 (BC04, A20)</p>		<p>4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил</p>	<p>446,2</p>
<p>78 (BC01, A20)</p>		<p>4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил</p>	<p>496,2</p>

<p>79 (BC06, A02)</p>		<p>5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((4-метил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрил</p>	<p>500,2</p>
-------------------------------	---	--	--------------

ПРИМЕР 80



2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрил

Стадия 1: 2,5-дихлор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрила, **BC01** (200 мг, 0,523 ммоль), в ACN (2616 мкл) добавляли карбонат калия (72,3 мг, 0,523 ммоль) и 2,5-дихлор-3-гидроксибензонитрил, **A04** (118 мг, 0,628 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, а затем фильтровали. Фильтрат разбавляли EtOAc (200 мл) и гексаном (20 мл), промывали водой (3 x 50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-70% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 550,2 (M+1).

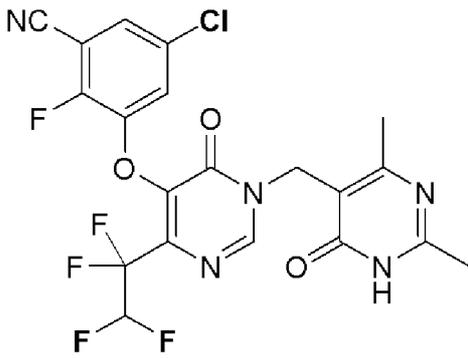
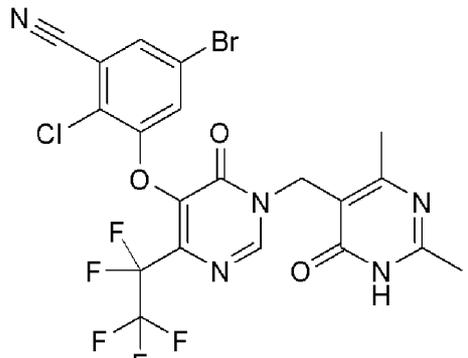
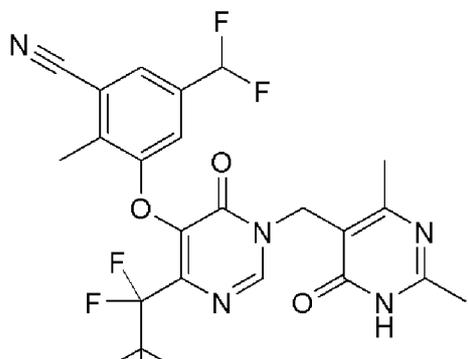
Стадия 2: 2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрил

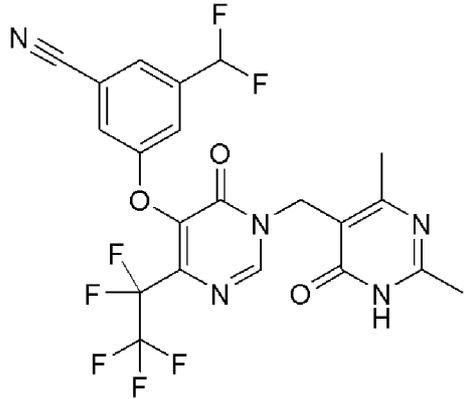
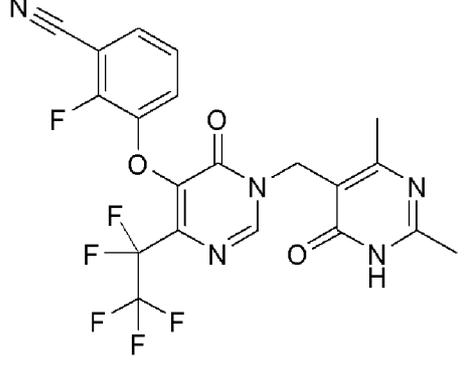
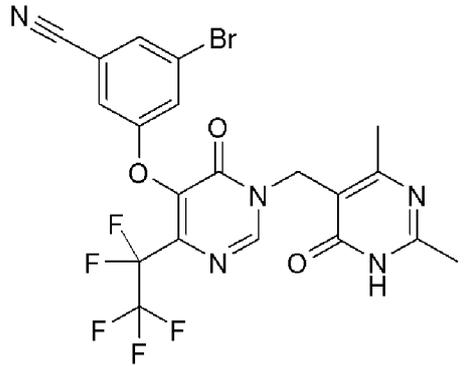
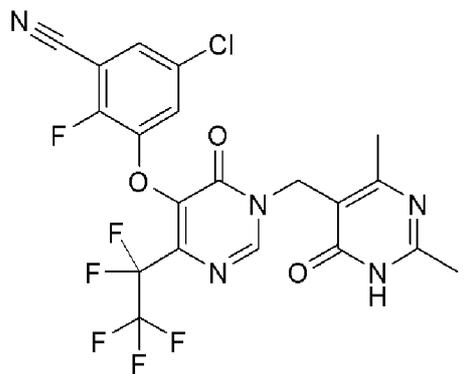
К раствору 2,5-дихлор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрила (154 мг, 0,280 ммоль) в ACN (2799 мкл) добавляли TMS-I (381 мкл, 2,80 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. LC-MS показала полное преобразование. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (300 мкл) и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,05% NH₄OH), получая

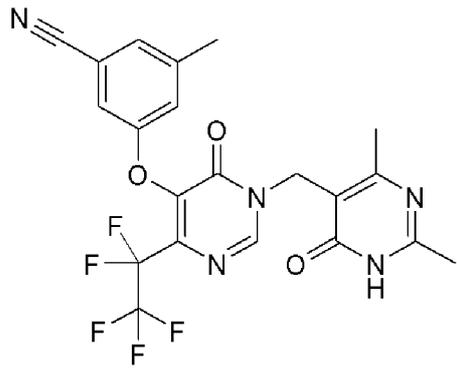
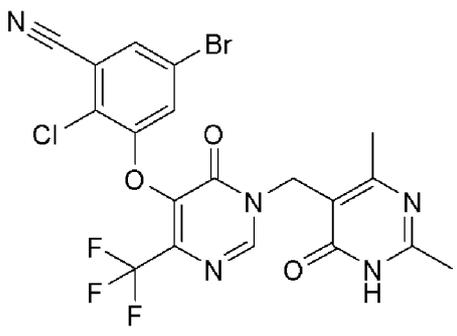
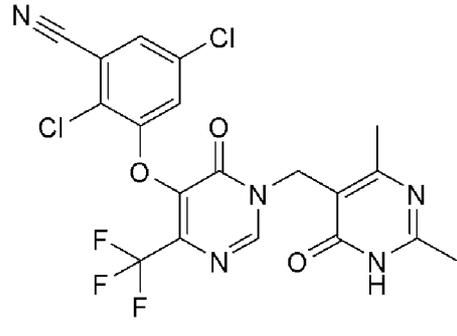
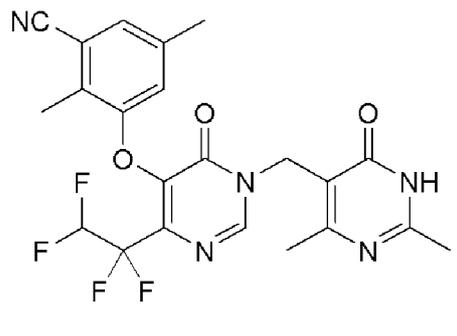
указанное в заголовке соединения. MS: 536,1 (M+1). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 7,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

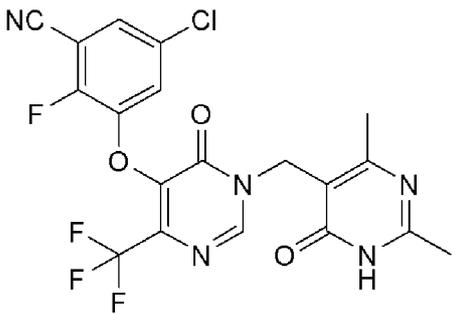
Следующие соединения, показанные в Таблице 20, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения **Примера 80** с использованием указанных промежуточных соединений **BC** и **A**.

ТАБЛИЦА 20

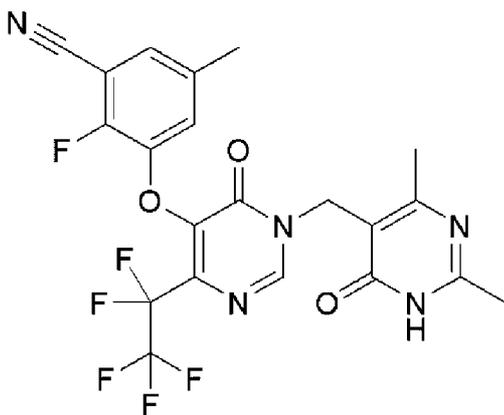
Прим. № (BC #, A #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
81 (BC05, A06)		5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил	502,1
82 (BC01, A03)		5-бром-2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	580,1 и 582,1
83 (BC01, A02)		5-(дифторметил)-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил	532,2

<p>84 (BC01, A01)</p>		<p>3-(дифторметил)-5-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил</p>	<p>518,2</p>
<p>85 (BC01, A11)</p>		<p>3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил</p>	<p>486,1</p>
<p>86 (BC01, A12)</p>		<p>3-бром-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил</p>	<p>546,1 и 548,1</p>
<p>87 (BC01, A06)</p>		<p>5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил</p>	<p>520,2</p>

<p>88 (BC01, A13)</p>		<p>3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил</p>	<p>482,1</p>
<p>89 (BC04, A03)</p>		<p>5-бром-2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил</p>	<p>530.1 и 532.1</p>
<p>90 (BC04, A04)</p>		<p>2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил</p>	<p>486,1</p>
<p>91 (BC05, A14)</p>		<p>3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил</p>	<p>477,2</p>

<p style="text-align: center;">92 (BC04, A06)</p>		<p>5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил</p>	<p style="text-align: center;">470,1</p>
--	---	---	--

ПРИМЕР 93



3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил

Стадия 1: 5-хлор-2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрил

К раствору 5-фтор-3-((4-метокси-2,6-диметилпириимидин-5-ил)метил)-6-(перфторэтил)пириимидин-4(3H)-она, **BC01** (115 мг, 0,301 ммоль), в ACN (1504 мкл) добавляли карбонат калия (83 мг, 0,602 ммоль) и 5-хлор-2-фтор-3-гидроксибензонитрил, **A05** (61,9 мг, 0,361 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем фильтровали. Фильтрат разбавляли EtOAc (200 мл) и гексаном (20 мл), затем промывали водой (3 x 50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-70% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 534,2 (M+1).

Стадия 2: 5-метил-2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрил

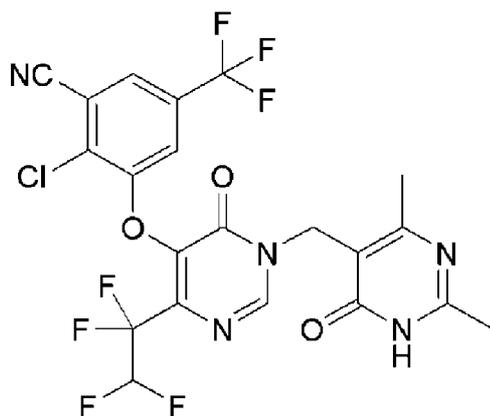
К дегазированной смеси 5-хлор-2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропириимидин-5-ил)окси)бензонитрила (90 мг, 0,169 ммоль) в воде (211 мкл) и 1,4-диоксане (632 мкл), добавляли хлор[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий (II) (11,27 мг, 0,017 ммоль),

метилтрифторборат калия (30,8 мг, 0,253 ммоль) и Cs₂CO₃ (165 мг, 0,506 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 30 минут. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-80% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 514,2 (M+1).

Стадия 3: 3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил

Раствор 3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрила (32 мг, 0,062 ммоль) в ACN (312 мкл) обрабатывали TMS-I (42,4 мкл, 0,312 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 4 часов. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (100 мкл) и перемешивали в течение 30 минут. К раствору добавляли DMSO (2 мл) и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,05% NH₄OH), получая указанное в заголовке соединение. MS: 500,2 (M+1). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 7,41 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).

ПРИМЕР 94



2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(трифторметил)бензонитрил

Стадия 1: 5-(3-бром-2-хлор-5-(трифторметил) фенокси)-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-он

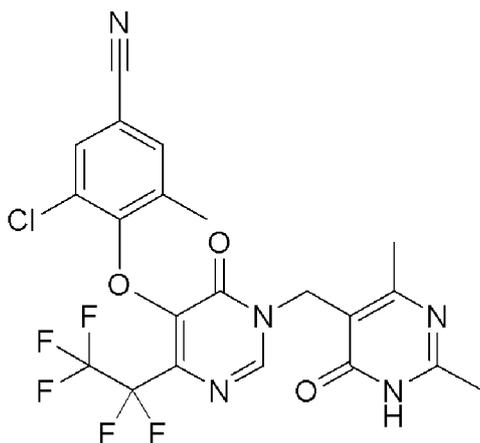
К перемешиваемому раствору 5-фтор-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она, **BC05** (50 мг, 0,137 ммоль), и 3-бром-2-хлор-5-(трифторметил)фенола (41,6 мг, 0,151 ммоль) в DMFA (1 мл) при комнатной температуре добавляли K₂CO₃ (37,9 мг, 0,275 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. LC-MS показала образование желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 621,0 (M+1).

Стадия 2: 2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(трифторметил)бензонитрил

Смесь 5-(3-бром-2-хлор-5-(трифторметил)фенокси)-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она (37 мг, 0,060 ммоль), Zn(CN)₂ (4,21 мг, 0,036 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (6,90 мг, 5,97 мкмоль) в DMF (600 мкл) дегазировали в течение 5 мин, а затем нагревали при 120°C в течение ночи. LC-MS показала образование желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли DMF (1 мл), а затем фильтровали и обрабатывали гидрохлоридом пиридина (20,70 мг, 0,179 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 минут. LC-MS показала конечный продукт. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 552,1 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

ПРИМЕР 95



3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

Стадия 1: 5-(2-хлор-4-метокси-6-метилфенокси)-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-он

В сосуд добавляли 2-хлор-4-метокси-6-метилфенол (45,2 мг, 0,262 ммоль), 5-фтор-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(перфторэтил)пиримидин-(3H)-он, **BC01** (100 мг, 0,26 ммоль), карбонат калия (90 мг, 0,65 ммоль) и DMF (2,6 мл). Полученную реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 15 часов, охлаждали до температуры окружающей среды, а затем фильтровали через шприцевой фильтр. Неочищенный раствор очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 535,3 (M+1).

Стадия 2: 5-(2-хлор-4-гидрокси-6-метилфенокси)-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-он

К охлажденному на льдом раствору 5-(2-хлор-4-метокси-6-метилфенокси)-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-она (87 мг, 0,16 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли по каплям 1M раствор VBr_3 в DCM (0,34 мл, 0,34 ммоль). Полученной реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды, перемешивали в течение 15 часов и затем гасили добавлением метанола (2 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан, а затем 10% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 521,2 (M+1).

Стадия 3: 3-хлор-4-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилфенилтрифторметансульфонат

К раствору 5-(2-хлор-4-гидрокси-6-метилфенокси)-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-она (100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли триэтиламин (0,04 мл, 0,29 ммоль) и N, N-бис(трифторметилсульфонил)анилин (82 мг, 0,23 ммоль). Полученной реакционной смеси давали возможность перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 часов, а затем гасили добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 653,2 (M+1).

Стадия 4: 3-хлор-4-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

Смесь 3-хлор-4-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилфенилтрифторметансульфоната (62 мг, 0,10 ммоль), предкатализатора tBuXPhos Pd G3 (30,2 мг, 0,038 ммоль) и цианида цинка (7,36 мг, 0,063 ммоль) трижды продували азотом перед добавлением воды (1,5 мл) и THF (0,38 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 15 часов, охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через подушку из CELITE® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 530,2 (M+1).

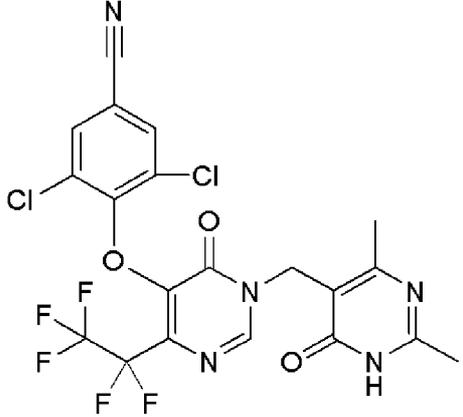
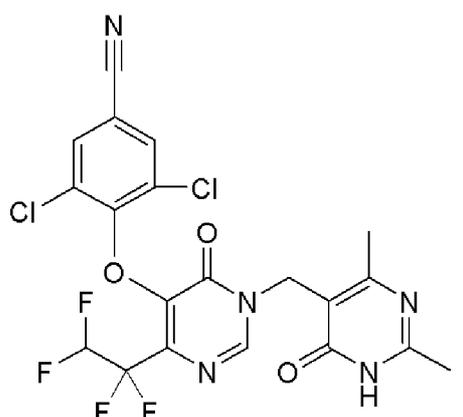
Стадия 5: 3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

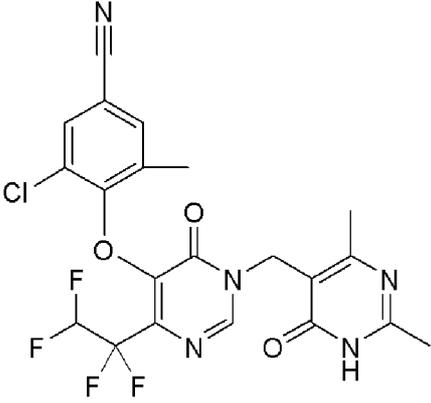
К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (16 мг, 0,030 ммоль) и йодида калия (15,04 мг, 0,091 ммоль) в ACN (302 мкл) добавляли TMS-Cl (11,58 мкл, 0,091 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. LC-MS показала полное и чистое преобразование. Реакционную смесь охлаждали, гасили MeOH (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с 0,1% TFA) с

получением фракций, содержащих желаемый продукт, которые объединяли, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали DCM (3 x). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 516,2 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,5 (с, 1H), 7,4 (с, 2H), 5,0-4,8 (дд, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,5 (с, 3H), 2,3 (с, 3H).

Следующие соединения, показанные в Таблице 21, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения **Примера 95** с использованием указанных промежуточных соединений **BC** и **A**.

ТАБЛИЦА 21

Прим. № (BC #, A #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
96 (BC01, A15)		3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	536,2
97 (BC05, A15)		3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	518,2

<p style="text-align: center;">98 (BC05, A16)</p>		<p>3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил</p>	<p style="text-align: center;">498,2</p>
--	---	---	--

Определение активности в отношении гибели клеток (TASK ВИЧ):

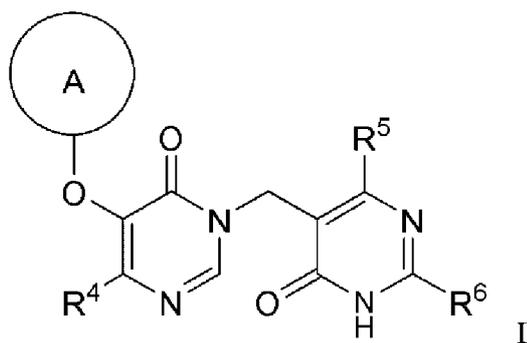
РВМС, полученные от здоровых доноров выращивали в полной среде (RPMI 1640 с L-глутамином, 10% инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки; 100 ед/мл пенициллин-стрептомицина), содержащий 5 мкг/мл фитогемагглютина (РНА) и приблизительно $2,5 \times 10^6$ клеток/мл, в течение 3 дней при 5% CO_2 , 37°C и влажности 90%. На 4-й день РНА-стимулированные клетки промывали и повторно суспендировали из расчета приблизительно 20×10^6 клеток/мл в полной среде с IL-2 (10 Ед/мл), с исходным псевдотипированным вирусом ВИЧ VSV-G (VSV-G/pNLG1-P2A-ΔEnv - 20 мкг/мл р24) и инкубировали в течение 4 часов при 37°C, 5% CO_2 и влажности 90%. VSV-G/pNLG1-P2A-ΔEnv представляет собой вирус псевдотипа VSV-G, полученный из вируса рNL43 со вставкой egfp на 5'-конце nef, и экспрессией eGFP, управляемой нормальными сплайсированными транскриптами РНК. Вирус содержит Vif, усеченный на 50 аминокислот из-за делеции одного нуклеотида, вызывающего сдвиг рамки считывания, и не экспрессирует Nef из-за стоп-кодона после gfp. В этом вирусе Env не экспрессируется из-за сдвига рамки считывания, что приводит к появлению нескольких стоп-кодонов. Инфицированные клетки затем 3 раза промывали в полной среде с добавкой 10 Ед/мл IL-2 путем центрифугирования при 200g в течение 3 минут при 22°C. Клетки повторно суспендировали из расчета 5×10^6 клеток/мл в полной среде с добавкой 10 Ед/мл IL-2, и их инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO_2 и 90% влажности. Для обработки инфицированных РВМС соединениями по изобретению клетки разводили до концентрации 4×10^5 клеток/мл в среде RPMI 1640 с добавкой L-глутамин, 5,0% нормальной человеческой сыворотки (NHS), 100 ед/мл пенициллин-стрептомицина и IL-2 (10 Ед/мл). В каждую лунку 384-луночных планшетов с покрытием из поли-D-лизина помещали 20000 клеток, где в каждой обрабатываемой лунке присутствовало соединение по изобретению и DMSO при конечной концентрации <0,5%. Испытания соединений проводили путем 10-точечного 3-кратного титрования. Планшеты анализировали ридере Acumen EX3 с использованием лазера Blue Laser 488 nm, и у GFP-позитивных объектов оценивали величину потери GFP, отражающее гибель инфицированных клеток. Кривые титрования и значения EC_{50} рассчитывали с использованием четырехпараметрической логистической аппроксимации. Результаты представлены в Таблице 22.

ТАБЛИЦА 22

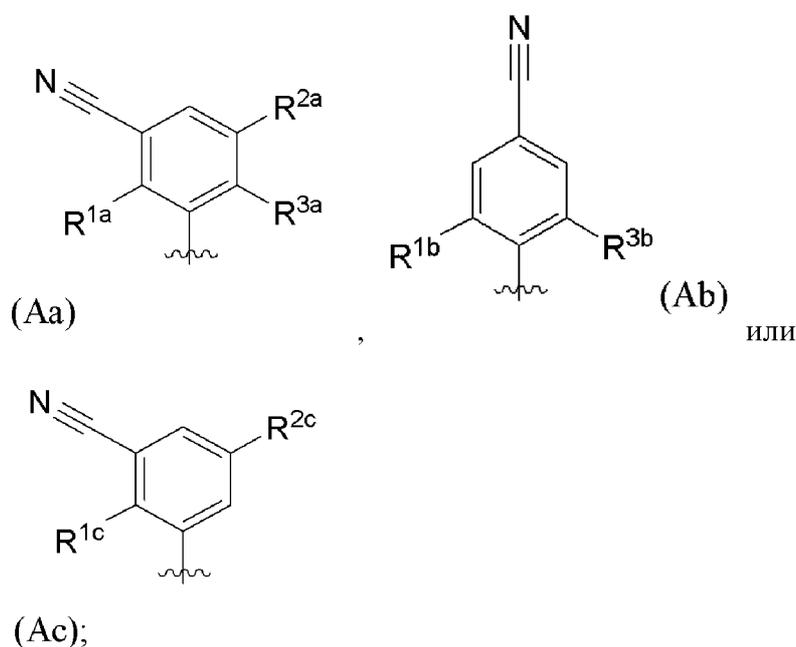
Прим. №.	ТАСК ЕС ₅₀ (нМ)						
1	431,0	26	413,0	51	394,8	76	498,0
2	411,4	27	450,7	52	456,0	77	409,4
3	416,9	28	208,4	53	391,5	78	155,9
4	411,5	29	312,0	54	212,9	79	459,8
5	186,8	30	205,7	55	276,0	80	340,0
6	201,2	31	396,8	56	161,4	81	156,3
7	353,3	32	170,8	57	493,3	82	530,9
8	251,7	33	208,1	58	252,1	83	251,8
9	287,0	34	474,0	59	134,6	84	291,0
10	146,2	35	350,8	60	227,9	85	440,7
11	267,0	36	72,3	61	485,2	86	472,8
12	199,5	37	114,1	62	406,3	87	217,5
13	395,0	38	480,6	63	276,5	88	397,1
14	343,0	39	265,1	64	162,0	89	433,7
15	244,7	40	198,4	65	382,3	90	489,1
16	199,4	41	363,1	66	262,5	91	325,3
17	282,4	42	307,8	67	174,4	92	283,6
18	128,6	43	437,7	68	477,9	93	172,0
19	315,3	44	333,3	69	340,5	94	491,9
20	364,9	45	257,2	70	202,6	95	179,2
21	131,8	46	303,3	71	148,6	96	366,6
22	181,0	47	393,9	72	377,2	97	182,4
23	428,7	48	341,8	73	450,0	98	183,0
24	338,8	49	277,8	74	483,8		
25	353,2	50	249,6	75	208,6		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:
кольцо А выбрано из:



R^{1a} представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-7 атомами F; $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-7 атомами F; или $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$ или $-C_{3-6}$ циклоалкил;

R^{2a} представляет собой $-H$, галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OC_{1-3}$ алкил, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

R^{3a} представляет собой $-H$ или галоген;

при условии, что оба R^{2a} и R^{3a} не являются $-H$;

R^{1b} представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

R^{3b} представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

R^{1c} представляет собой $-H$, галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

R^{2c} представляет собой $-H$, галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F;

при условии, что один R^{1c} или R^{2c} представляет собой $-H$, а другой не является $-H$;

R^4 представляет собой галоген или $-C_{1-6}$ алкил, замещенный 1-8 атомами F;

R^5 представляет собой $-H$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-7 атомами F;

R^6 представляет собой $-H$, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{2-4}$ алкенил, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, C_{3-6} циклоалкил, $-$ пиразоллил, незамещенный или замещенный C_{1-3} алкилом, или $-C_{1-4}$ алкил, замещенный R^7 ; и

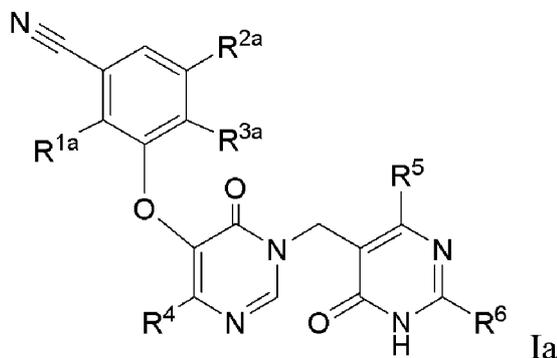
R^7 представляет собой $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкил, $-C(O)OC_{1-3}$ алкил или $-CH_2O$ -пиримидинил.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, замещенный 1-8 атомами F.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $-H$, $-NH_2$, $-C_{3-4}$ циклоалкил или $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-7 атомами F.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой $-H$, $-C_{1-4}$ алкил, $-CH=C(C_{1-3}алкил)_2$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ алкил, $-N(C_{1-3}алкил)_2$ или $-C_{1-4}$ алкил, замещенный R^7 ; и R^7 представляет собой $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкил или $-C(O)OC_{1-3}$ алкил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющего формулу Ia



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1a} представляет собой -F, -Cl, Br, -C₁₋₃алкил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -C₃-циклоалкил или -OC₁₋₃алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F; и

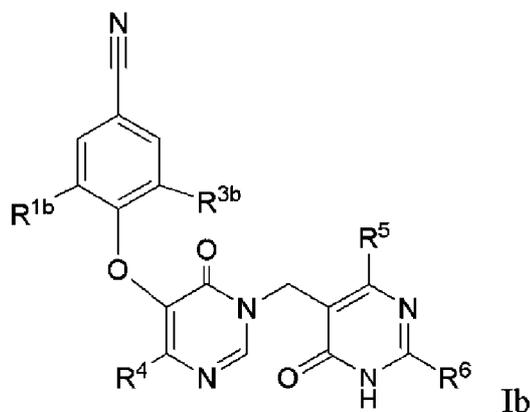
R^{2a} представляет собой -H, -F, -Cl, Br, -C₁₋₃алкил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -C₃-циклоалкил или -OC₁₋₃алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F; при условии, что R^{2a} и R^{3a} одновременно не являются -H.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой -H, -F, -Cl или Br, при условии, что R^{2a} и R^{3a} одновременно не являются -H.

8. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -CH(F)-R⁸ или -C(F₂)-R⁸, и

R^8 представляет собой (a) -CH₃, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F, или (b) -CH₂CH₃, незамещенный или замещенный 1-5 атомами F.

9. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее Формулу Ib



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{1b} и R^{3b} независимо представляют собой галоген, -C₁₋₃алкил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OC₁₋₃алкил или -C₃₋₄циклоалкил.

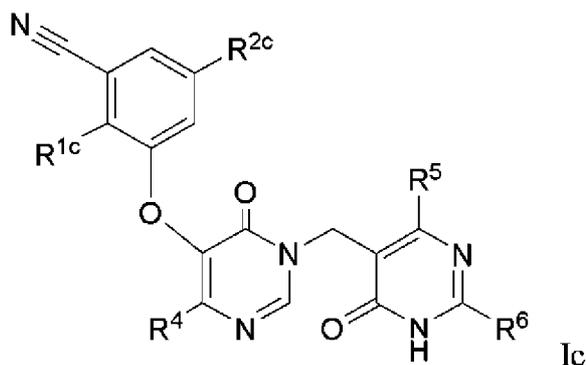
11. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{1b} и R^{3b} независимо представляет собой галоген, -C₁₋₃алкил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -C₃-циклоалкил, или -OC₁₋₃алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F.

12. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{1b} и R^{3b} независимо представляет собой -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCH₃ или циклопропил.

13. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -CF₃, -CH(F)-R⁸ или -C(F₂)-R⁸, и

R^8 представляет собой (a) -CH₃, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F, или (b) -CH₂CH₃, незамещенный или замещенный 1-5 атомами F.

14. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее Формулу Ic



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1c} представляет собой -H, галоген, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$, при условии, что один R^{1c} или R^{2c} представляет -H, а другой не является -H.

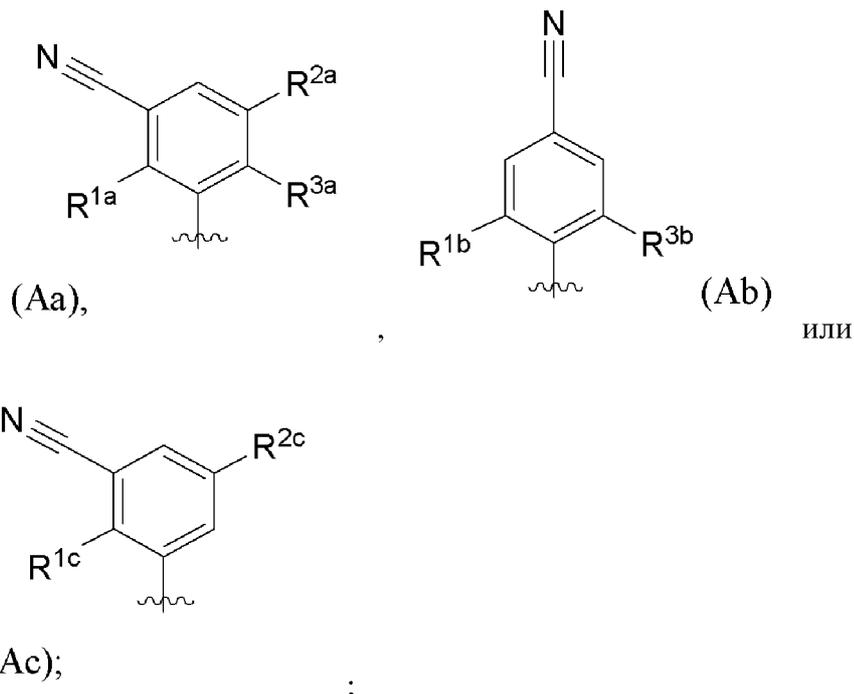
16. Соединение по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2c} представляет собой -H, галоген, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$, при условии, что один R^{1c} или R^{2c} представляет -H, а другой не является -H.

17. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{1c} и R^{2c} независимо представляют собой -H, галоген, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$, при условии, что один R^{1c} или R^{2c} представляет собой -H, а другой не является -H.

18. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-CH(F)-R^8$ или $-C(F)_2-R^8$, и

R^8 представляет собой (a) $-CH_3$, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F, или (b) $-CH_2CH_3$, незамещенный или замещенный 1-5 атомами F.

19. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из:



R^{1a} представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-OC_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами F, или $-NH_2$;

R^{2a} представляет собой -H, галоген, $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-6 атомами F;

R^{3a} представляет собой -H или галоген;

при условии, что оба R^{2a} и R^{3a} не являются -H;

R^{1b} представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил, $-OC_{1-3}$ алкил, $-CF_3$ или $-C_{3-6}$ циклоалкил;

R^{3b} представляет собой галоген или $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-6 атомами F;

R^{1c} представляет собой -H, галоген или $-C_{1-3}$ алкил;

R^{2c} представляет собой -H, галоген, $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-6 атомами F;

при условии, что один R^{1c} или R^{2c} представляет собой -H, а другой не является -H;

R^4 представляет собой галоген или $-C_{1-3}$ алкил, замещенный 1-6 атомами F;

R^5 представляет собой -H, $-NH_2$, $-C_{3-6}$ циклоалкил или $-C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-6 атомами F;

R^6 представляет собой -H, $-C_{1-3}$ алкил, $-C_{1-4}$ алкил- OR^7 , $-C_{1-3}$ алкил- $COOH$, $-C_{2-4}$ алкенил, $-NH_2$ или пиразолил, незамещенный или замещенный C_{1-3} алкилом,

где R^7 представляет собой -H, $-C_{1-3}$ алкил- OCH_3 или $-CH_2O$ -пиримидинил.

20. Соединение по п.1, представляющее собой:

5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-(дифторметил)-5-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2,6-диметил-4-оксо-4,5-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;

3-бром-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метоксибензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил;
4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил;
3-хлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3,5-дихлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,4,5-трифторбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-фторбензонитрил;
4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-гидрокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метил-5-(трифторметил)бензонитрил;
3-циклопропил-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3-(дифторметил)-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
2-хлор-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;

5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)бензонитрил;
5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метил-6-оксо-2-((пиримидин-2-илокси)метил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метил-6-оксо-2-((пиримидин-2-илокси)метил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
3-((4-бром-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил;
2-амино-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
(S)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
(R)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
(S)-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
(R)-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
(S)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил,
(R)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил ;

(S)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил;
(R)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-этил-2-фторбензонитрил;
5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2-(3-гидроксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;

5-(дифторметил)-3-((1-((2-(3-гидроксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
4-((1-((2-(3-гидроксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2-(метоксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((4-метил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(3-метоксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
метил-3-(5-((5-(5-хлор-3-циано-2-фторфеноксид)-6-оксо-4-(перфторэтил)пиримидин-1(6Н)-ил)метил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропаноат;
3-((1-((2-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;

2-((1-((4-циклопропил-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((4-(фторметил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((4-(дифторметил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3-(дифторметил)-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,4-дифторбензонитрил;
5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;

3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил;
5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил;
2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(трифторметил)бензонитрил;
3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрили его (S) и (R) стереоизомеры;
(3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрили его (S) и (R) стереоизомеры;
2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрили его (S) и (R) стереоизомеры;
4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил и его (S) и (R) стереоизомеры;
5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-2-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,2-дигидропиримидин-3-ил)окси)бензонитрил и его (S) и (R) стереоизомеры; и

5-(дифторметил)-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил и его (S) и (R) стереоизомеры;
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

23. Фармацевтическая композиция по п.22, дополнительно содержащая эффективное количество одного или нескольких дополнительных нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов транслокации обратной транскриптазы, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ и ингибиторов последующего присоединения.

24. Способ лечения или профилактики инфекции, вызванной ВИЧ, или лечения, профилактики или задержки начала прогрессирования СПИДа или ARC у человека, нуждающегося в этом, который включает введение человеку эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ индукции димеризации GAG-POL в ВИЧ-инфицированных клетках человека, нуждающегося в этом, который включает введение человеку эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности в отношении к не инфицированным ВИЧ клеткам у человека, который включает введение человеку эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ по любому из пп. 24-26, дополнительно включающий введение субъекту человека эффективного количества одного или нескольких дополнительных совместимых противовирусных агентов, действующих против ВИЧ, выбранных из нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов транслокации обратной транскриптазы, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ и ингибиторов последующего присоединения.

28. Способ усиления подавления виремии ВИЧ у человека, где виремия подавляется за счет введения из одного или нескольких совместимых противовирусных агентов, действующих против ВИЧ, который включает дополнительно введение субъекту человека эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или профилактики инфекции ВИЧ, или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC у человека.

30. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль для селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности по отношению к не инфицированным ВИЧ клеткам у человека.

31. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль для усиления подавления виремии ВИЧ у человека, где виремия подавляется одним или несколькими совместимыми противовирусными агентами, действующими против ВИЧ.

По доверенности