

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041552**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.11.07**

(21) Номер заявки  
**201991760**

(22) Дата подачи заявки  
**2012.11.09**

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 491/048** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

**(54) ИНГИБИТОРЫ АСС И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **61/559,023; 61/615,092; 61/651,878;  
61/675,513**

(32) **2011.11.11; 2012.03.23; 2012.05.25;  
2012.07.25**

(33) **US**

(43) **2019.12.30**

(62) **201692104; 2012.11.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ДЖИЛИД АПОЛЛО, ЛЛС (US)**

(72) Изобретатель:  
**Харриман Джеральдин С., Массе  
Крейг Е., Харвуд Джеймс, Бхат Сатеш,  
Гринвуд Джереми Роберт (US)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(56) **US-A1-20050124636**

**EL-BARBARY A.A.** и др. Synthesis of 5'-amino- and 5'-azido-2',5'-dideoxy Nucleosides from Thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-(1H,3H)-dione, Monatshefte fur Chemie, 1995, 126(5), с. 593-600, особенно схема 2, соединения 6-11

**FABRIC J.** и др. Synthesis of Cyclic and Acyclic Nucleoside Analogues Having a Thiophene or Dihydrothiophene Ring Fused to the d Side of an Uracyl, J. Heterocyclic Chem, 1995, 32, с. 953-957, особенно схема III, соединение 12a

**RENAULT J** и др. Synthesis and Antiviral Evaluation of Furoypyrimidine Diones: Cyclic and Acyclic Nucleoside Analogues, Heterocycles, 1995, 41(5), реферат

**NARESH K.SUNKARA** и др. A Carbocyclic 7-Deazapurine-pyrimidine hybrid nucleoside, Collect. Czech. Chem. Commune, 2006, Vol. 71, No. 8, с. 1161-1168, особенно с. 1163, фиг. 4

**DATABASE REGISTRY** [online] RN 1222836-90-9, 13.05.2010 (3)

**DATABASE REGISTRY** [online] RN 1089896-86-5, 25.12.2008 (2)

**DATABASE REGISTRY** [online] RN 1089878-77-2, 25.12.2008 (1)

**DATABASE REGISTRY** [online] RN 1089952-27-1, 25.12.2008

(57) В изобретении предложены соединения, подходящие для применения в качестве ингибиторов ацетил-КоА карбоксилазы (АСС), содержащие их композиции и способы, в которых их применяют.

**B1****041552****041552 B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/559023, поданной 11 ноября 2011 г., предварительной заявки на патент США № 61/615092, поданной 23 марта 2012 г., предварительной заявки на патент США № 61/651878, поданной 25 мая 2012 г., и предварительной заявки на патент США № 61/675513, поданной 25 июля 2012 г., содержание которых включено в заявку на настоящий патент во всей полноте посредством ссылок.

### Уровень техники

Ожирение является колоссальной проблемой для здравоохранения. Бремя ожирения, измеренное по снижению количества лет жизни взрослого человека с поправкой на ее качество, превзошло бремя курения и стало самой серьезной причиной смертности, которую можно предотвратить. В США примерно 34% взрослого населения страдает от ожирения, в 1999 году эта доля составляла 31%, а в период от 1960 до 1980 годов - примерно 15%. Ожирение повышает уровень смертности, вызванной всеми возможными причинами, у мужчин и женщин всех возрастов и всех расовых и этнических групп. Ожирение также приводит к социальной стигматизации и дискриминации, что существенно снижает качество жизни. Хронические заболевания, возникающие в результате ожирения, ежегодно обходятся экономике США более чем в 150 миллиардов долларов, взыскиваемых в соответствии с законодательством о медицинском обслуживании при заболеваниях, связанных с избыточным весом. Кроме того, примерно половина популяции с ожирением и 25% общей популяции страдают от метаболического синдрома, состояния, связанного с центральным ожирением, гипертензией, повышенным уровнем триглицеридов в плазме, сниженным уровнем холестерина ЛПВП и инсулинорезистентностью, повышающего риск возникновения диабета 2 типа (T2DM), инсульта и коронарной болезни сердца [Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9: 267, 2005].

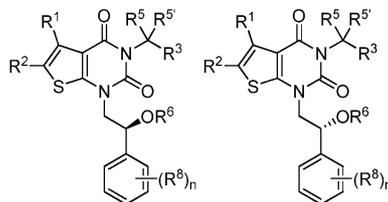
Правильная диета и физические нагрузки, используемые даже совместно с доступной в настоящее время фармакотерапией, не обеспечивают достаточное снижение веса, необходимое для долгосрочного благоприятного действия. В настоящее время в США одобрены только несколько лекарственных средств против ожирения, ингибитор всасывания жира орлистат (Xenical®), антагонист 5-HT<sub>2C</sub> лоркасерин (Belviq®) и комбинированная терапия с использованием фентермина/топирамата (Qsymia®). К сожалению, низкая эффективность и нежелательные побочные эффекты в желудочно-кишечном тракте ограничивают применение орлистата. Хирургия может быть эффективной, но только у пациентов с экстремально высокими значениями индекса массы тела (ИМТ), и низкая эффективность хирургии ограничивает число пациентов, которых можно лечить при помощи этого способа, примерно 200 тысячами человек в год. Большинство лекарственных средств против ожирения, находящихся на стадии клинических испытаний, разработаны для снижения количества потребляемых калорий посредством центрального действия в ЦНС (например, средства, снижающие аппетит, и агенты, обеспечивающие чувство сытости). Тем не менее, FDA отрицательно относится к агентам, действующим на ЦНС, из-за их низкой эффективности и наблюдаемых/потенциальных профилей побочных эффектов.

Сохраняющаяся и возрастающая проблема ожирения и отсутствие безопасных и эффективных лекарственных средств для его излечения, определяют высокую потребность в новых лекарственных средствах для лечения указанного состояния и причин, лежащих в его основе.

### Краткое описание изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения согласно настоящему изобретению и содержащие их фармацевтические композиции являются эффективными ингибиторами ацетил-КоА карбоксилазы (АСС).

Указанные соединения имеют общую формулу III и общую формулу IV:



III

IV

или представляют собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где каждая переменная, такая как определено и описано в настоящем изобретении. Соединения согласно настоящему изобретению и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции подходят для ингибирования ацетил-КоА карбоксилазы (АСС) у пациента или в биологическом образце.

### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 изображены кривые ингибирования ферментов для соединения I-158 в отношении АСС1 и АСС2.

На фиг. 2 изображены результаты исследования теплового сдвига для соединения I-97.

На фиг. 3 изображены результаты исследования теплового сдвига для соединений I-1, I-158, I-174 и сорафена А.

На фиг. 4 изображены результаты клеточного исследования включения [<sup>14</sup>C] ацетата в клетки НерG2 для соединений I-158, I-174 и CP640186.

На фиг. 5 изображены результаты исследования жизнеспособности раковых клеток LncAP для I-158 и сорафена А.

На фиг. 6 изображены кривые ингибирования ферментов для соединения I-181 в отношении АСС1 и АСС2 in vitro.

На фиг. 7 изображено подавление синтеза жирных кислот в клетках Нер-G2 при использовании соединения I-181, измеренное по включению [<sup>14</sup>C]-ацетата.

На фиг. 8 изображено подавление синтеза жирных кислот у крыс при использовании соединения I-181, имеющего значение ED<sub>50</sub> менее 0,3 мг/кг.

На фиг. 9 изображены результаты исследования дыхательного коэффициента (ДК), в котором измеряли отношение количеств вырабатываемого CO<sub>2</sub> и потребляемого O<sub>2</sub> у крыс, при использовании соединения I-181 в дозах 30 и 100 мг/кг массы тела.

На фиг. 10 изображены результаты исследования дыхательного коэффициента (ДК), в котором измеряли отношение количеств вырабатываемого CO<sub>2</sub> и потребляемого O<sub>2</sub> у крыс, при использовании соединения I-181 в дозах 3, 10 и 30 мг/кг массы тела.

На фиг. 11 изображены результаты эксперимента по определению набора веса при ожирении, вызванном диетой с высоким содержанием жиров (DIO), у крыс, которым вводили 3, 10 или 30 мг/кг I-181.

На фиг. 12 изображены результаты эксперимента по определению уровня снижения инсулина, в котором крысам с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров (DIO), вводили 3, 10 или 30 мг/кг I-181.

На фиг. 13 изображены результаты эксперимента по определению уровней холестерина и триглицеридов в печени, в котором крысам с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров (DIO), вводили 3, 10 или 30 мг/кг I-181.

На фиг. 14 изображены результаты эксперимента по определению смертности клеток в печеночно-клеточных опухолевых линиях дикого типа и p53 мутантных клеточных линиях (НерG2 и НерВ3) после введения соединения I-246.

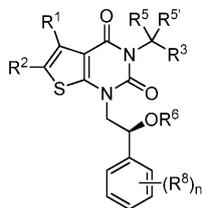
На фиг. 15 изображены результаты эксперимента по определению смертности клеток в опухолевой линии аденокарциномы простаты человека, чувствительной к андрогенам (LNCaP) после введения соединения I-159 или сорафена А.

На фиг. 16 изображены результаты эксперимента по определению синтеза жирных кислот (ЖК) у крыс после введения соединения I-278. Указанные результаты показывают зависящее от дозы снижение синтеза ЖК.

### Подробное описание конкретных вариантов реализации

1. Общее описание соединений согласно настоящему изобретению.

В конкретных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены ингибиторы АСС. В некоторых вариантах реализации указанные соединения включают соединения формулы III



III

или их фармацевтически приемлемую соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой -C(O)H, -C(O)(C<sub>1-6</sub>алкил), -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1-6</sub>алкил) или -OC(O)(C<sub>1-6</sub>алкил);

R<sup>3</sup> представляет собой -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-6</sub>алкил), C(O)OH или -C(O)O(C<sub>1-6</sub>алкил);

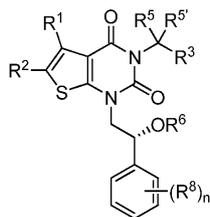
каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>5'</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, возможно замещенный -CN или -OH, 3-8-членное насыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, замещенное OH, или 4-8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R<sup>8</sup> независимо выбран из галогена, -OR<sup>o</sup>, -CN и -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>;

R° независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; и  
n представляет собой 0-5.

В некоторых вариантах реализации указанные соединения включают соединения формулы IV



IV

или их фармацевтически приемлемую соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой -C(O)H, -C(O)(C<sub>1-6</sub>алкил), -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1-6</sub>алкил) или -OC(O)(C<sub>1-6</sub>алкил);

R<sup>3</sup> представляет собой -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-6</sub>алкил), -C(O)OH или -C(O)O(C<sub>1-6</sub>алкил);

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>5'</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, возможно замещенный -CN или -OH, 3-8-членное насыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, замещенное OH, или 4-8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R<sup>8</sup> независимо выбран из галогена, -OR°, -CN и -S(O)<sub>2</sub>R°;

R° независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; и

n представляет собой 0-5.

## 2. Соединения и определения.

Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные выше, они дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и веществами, описанными в настоящем изобретении. Если не указано иное, следует использовать определения, приведенные далее. Для задач настоящего изобретения химические элементы определены в соответствии с периодической таблицей элементов в версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, содержание которых включено в настоящее изобретение во всей полноте посредством ссылок.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа", используемый в настоящем описании, обозначает линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или содержит один или более участков ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или содержит один или более участков ненасыщенности, но не является ароматическим (который также называют в настоящем описании "карбоцикл", "циклоалифатическая группа" или "циклоалкил"), и имеет одно место присоединения к остатку молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода, а в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации "циклоалифатическая группа" (или "карбоцикл" или "циклоалкил") относится к моноциклическому C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-углеводороду, который является полностью насыщенным или содержит один или более участков ненасыщенности, но не является ароматическим, имеющему одно место присоединения к остатку молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

Термин "низший алкил" относится к C<sub>1-4</sub> линейной или разветвленной алкильной группе. Типовыми алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин "низший галогеналкил" относится к C<sub>1-4</sub> линейной или разветвленной алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогенов.

Термин "гетероатом" обозначает один или более атомов, выбранных из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму атомов азота, серы, фосфора или кремния; четвертичную форму любого основного атома азота или атома азота, который может содержать заместители в гетероциклическом кольце, например, N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидине) или NR<sup>+</sup> (как в N-замещенном пирролидине)).

Термин "ненасыщенный", используемый в настоящем описании, означает, что фрагмент имеет один

или более участков ненасыщенности.

Используемый в настоящем описании термин "двухвалентная C<sub>1-8</sub> (или C<sub>1-6</sub>) насыщенная или ненасыщенная линейная или разветвленная углеводородная цепь" относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются линейными или разветвленными, как определено в настоящем описании.

Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. "Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т.е. -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более атомов водорода в метиле заменены на заместитель. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Термин "алкенилен" относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Используемый в настоящем описании термин "циклопропиленил" относится к двухвалентной циклопропилюльной группе, имеющей следующую структуру:



Используемый в настоящем описании термин "циклобутиленил" относится к двухвалентной циклобутильной группе, имеющей следующую структуру:



Используемый в настоящем описании термин "оксетанил" относится к двухвалентной оксетанильной группе, имеющей следующую структуру:



Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термин "арил", используемый отдельно или в составе более крупного фрагмента, такого как "аралкил", "аралкокси" или "арилоксиалкил", относится к моноциклическим или бициклическим системам колец, содержащим от пяти до четырнадцати членов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, а каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов в кольце. Термин "арил" можно использовать взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо".

Термин "арил", используемый отдельно или в составе более крупного фрагмента, такого как "аралкил", "аралкокси" или "арилоксиалкил", относится к моноциклическим и бициклическим системам колец, содержащим от 5 до 10 членов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и каждое кольцо в системе содержит от трех до семи членов в кольце. Термин "арил" можно использовать взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения "арил" относится к ароматической системе колец, включая, но не ограничиваясь ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.д., которая может содержать один или более заместителей. Также в объем термина "арил", используемого в настоящем описании, включена группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такая как инданил, фталидидил, нафтидидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т.д.

Термины "гетероарил" и "гетероар-", используемые отдельно или в составе более крупного фрагмента, например, "гетероаралкил" или "гетероаралкокси", относятся к группам, содержащим от 5 до 10 атомов в кольце, предпочтительно 5, 6 или 9 атомов в кольце; содержащим 6, 10 или 14 π-электронов в виде циклической системы; и содержащим в дополнение к атомам углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин "гетероатом" относится к атомам азота, кислорода или серы и включает любую окисленную форму атомов азота или серы и любую четвертичную форму основного атома азота. Гетероарильные группы включают без ограничений тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и

"гетероар-", используемые в настоящем описании, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или место присоединения расположены при гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероарил" можно использовать взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматиче-

ская группа", в любой из указанных терминов включены возможно замещенные кольца. Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероариллом, где алкильный и гетероарильный фрагменты независимо являются возможно замещенными.

Используемые в настоящем описании термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" используют взаимозаменяемо, и они относятся к стабильному 5-7-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является насыщенным или частично ненасыщенным, содержащему в дополнение к атомам углерода один или более, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, таких как определено выше. При использовании в отношении атома кольца гетероцикла термин "азот" включает замещенный атом азота. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, атом азота может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или  $^+NR$  (как в N-замещенном пирролидиниле).

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к соседней группе через любой гетероатом или атом углерода, если это приводит к образованию стабильной структуры, любой из атомов кольца может быть необязательно замещен. Примеры указанных насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают без ограничений тетрагидрофуранил, тетрагидроотиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используют в настоящем описании взаимозаменяемо, и они также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где радикал или место присоединения расположено при гетероциклическом кольце. Гетероциклическая группа может быть моно-или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильный и гетероциклильный фрагменты независимо являются возможно замещенными.

Используемый в настоящем описании термин "частично ненасыщенный" относится к кольцевому фрагменту, содержащему по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Предполагается, что термин "частично ненасыщенный" охватывает кольца, содержащие несколько участков ненасыщенности, но не включает арильный или гетероарильный фрагменты, такие как определено в настоящем описании.

Согласно настоящему описанию соединения согласно настоящему изобретению могут содержать "возможно замещенные" фрагменты. В целом, термин "замещенный", используемый совместно с определением "возможно" или без него, означает, что один или более атомов водорода в указанном фрагменте заменены на подходящий заместитель. Если не указано иное, "возможно замещенная группа" может содержать подходящий заместитель при каждом положении группы, при котором может содержаться заместитель, и если более чем одно положение в указанной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанных групп, то заместители могут быть одинаковыми или различными при каждом положении. Комбинации заместителей, предусматриваемые в настоящем изобретении, предпочтительно представляют собой комбинации, которые приводят к образованию стабильных и химически разрешенных соединений. Термин "стабильный", используемый в настоящем описании, относится к соединениям, которые по существу не претерпевают изменений под воздействием условий, используемых для их получения, обнаружения, а в конкретных вариантах реализации их выделения, очистки и применения для одной или более задач, описанных в настоящем изобретении.

Подходящие одновалентные заместители при атоме углерода, который может содержать заместители, в "возможно замещенной" группе независимо представляют собой галоген;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ , который может быть замещен  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ , который может быть замещен  $R^\circ$ ;  $-CH=CHPh$ , который может быть замещен  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен  $R^\circ$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $SiR^\circ_3$ ;  $-(C_{1-4}$  линейный или разветвленный алкилен)O-N( $R^\circ$ ) $_2$ ; или  $-(C_{1-4}$  линейный или разветвленный алкилен)C(O)O-N( $R^\circ$ ) $_2$ , где каждый  $R^\circ$  может быть замещенным, как определено ниже, и независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алифатическую группу,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ,  $-CH_2$ - $(5-6$ -членное гетероарильное кольцо) или  $5-6$ -членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два незави-

симых R° совместно с соседним(и) атомом(ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещенным так, как определено ниже.

Подходящие одновалентные заместители при R° (или при кольце, образованном в результате объединения двух независимых R° совместно с соседними атомами) независимо представляют собой галоген,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\circ$ ,  $-(\text{галоген}-\text{R}^\circ)$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ,  $-\text{O}(\text{галоген}-\text{R}^\circ)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\circ$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\circ$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\circ_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SiR}^\circ_3$ ,  $-\text{OSiR}^\circ_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ,  $-(\text{C}_{1-4}$  линейный или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$  или  $-\text{SSR}^\circ$ , где каждый R° является незамещенным, или если перед ним используют термин "галоген", то замещен только одним или более атомами галогенов, и независимо выбран из C<sub>1-4</sub> алифатической группы,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$  или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода в R° включают =O и =S.

Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода в "возможно замещенной" группе включают следующие группы: =O, =S, =NNR\*<sub>2</sub>, =NNHC(O)R\*, =NNHC(O)OR\*, =NNHS(O)<sub>2</sub>R\*, =NR\*, =NOR\*,  $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$  или  $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ , где каждый R\* независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub> алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, соединенные с вицинальными атомами углерода, которые могут содержать заместители, в "возможно замещенной" группе включают:  $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-30}-$ , где каждый R\* независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub> алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители при алифатической группе в R\* включают галоген,  $-\text{R}^\circ$ -(галоген-R°),  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^\circ$ ,  $-\text{O}(\text{галоген}-\text{R}^\circ)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^\circ$ ,  $-\text{NR}^\circ_2$  или  $-\text{NO}_2$ , где каждый R° является незамещенным, или если перед ним используют термин "галоген", замещен только одним или более атомами галогенов, и независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алифатическую группу,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$  или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители при атоме азота, который может содержать заместители, в "возможно замещенной группе" включают  $-\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$  или  $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ; где каждый R<sup>†</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алифатическую группу, которая может быть замещенной, как определено ниже, незамещенный  $-\text{OPh}$  или замещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых R<sup>†</sup> совместно с соседним(и) атомом(ами) образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители при алифатической группе R<sup>†</sup> независимо представляют собой галоген,  $-\text{R}^\circ$ ,  $-(\text{галоген}-\text{R}^\circ)$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^\circ$ ,  $-\text{O}(\text{галоген}-\text{R}^\circ)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^\circ$ ,  $-\text{NR}^\circ_2$  или  $-\text{NO}_2$ , где каждый R° является незамещенным, или если перед ним используют термин "галоген", замещен только одним или более атомами галогенов, и независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алифатическую группу,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$  или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые по результатам тщательного медицинского исследования подходят для применения в контакте с тканями человека или менее крупных животных, не вызывая нежелательную токсичность, раздражение, аллергический ответ и т.д., и имеют подходящее соотношение польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, С.М. Бердж с соавторами (S.M. Berge et al.) подробно описали фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, содержание которой включено в настоящее изобретение посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли аминокислот, полученные с использованием неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или органических кислот, таких как уксусная кислота, шавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или при помощи других способов, используемых в данной области техники, таких как ионообмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, цикло-

пентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаоат, гексаоат, гидроидид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *p*-толуолсульфонат, ундеканоат, валератную соль и т.д.

Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$ . Типовые соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.д. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, если их применение возможно, нетоксичные катионы аммония, четвертичные катионы аммония и амины и противоионы, такие как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

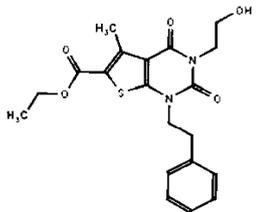
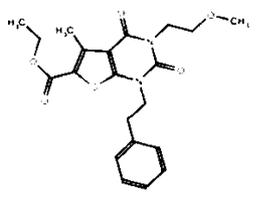
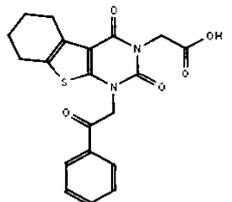
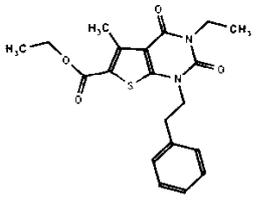
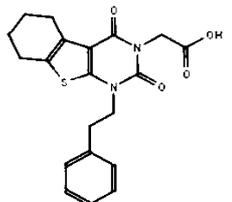
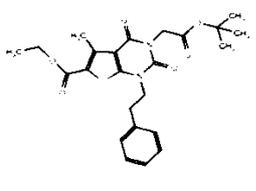
Если не указано иное, следует понимать, что структуры, изображенные в настоящем описании, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы указанной структуры; например, *R*- и *S*-конфигурации каждого из асимметрических центров, *Z*- и *E*-изомеры двойных связей и *Z*- и *E*-конформационные изомеры. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные смеси и смеси геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединения согласно настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, предполагается, что структуры, изображенные в настоящем описании, включают соединения, отличающиеся только наличием одного или более атомов, обогащенных одним из изотопов. Например, соединения, имеющие структуры согласно настоящему изобретению, в которых водород заменен на дейтерий или тритий, а атом углерода заменен на атом углерода, обогащенный  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , включены в объем настоящего изобретения. Указанные соединения являются, например, подходящими средствами для анализа, зондами для биологических исследований или терапевтическими агентами согласно настоящему изобретению. В конкретных вариантах реализации концевая группа,  $R^1$ , в предложенных соединениях содержит один или более атомов дейтерия.

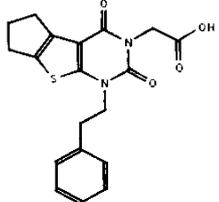
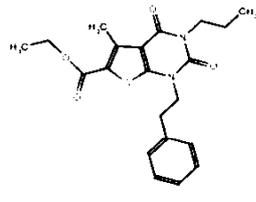
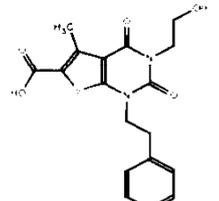
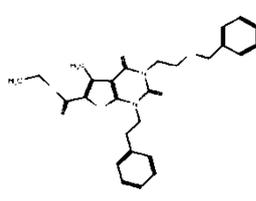
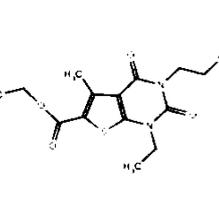
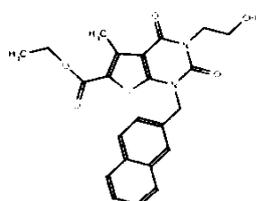
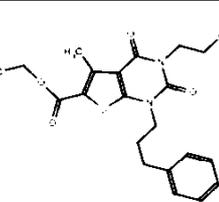
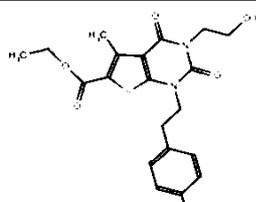
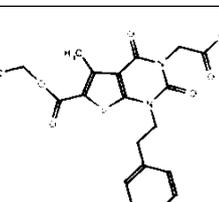
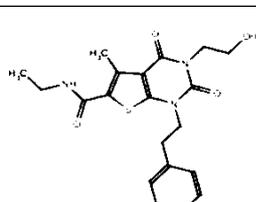
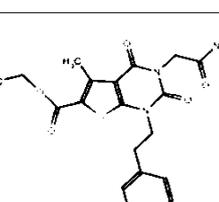
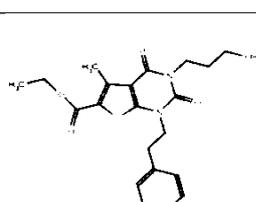
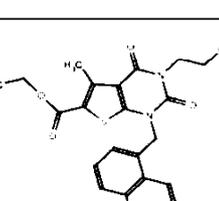
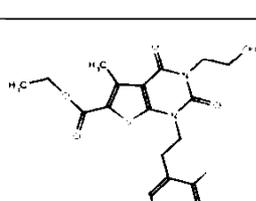
### 3. Описание типовых вариантов реализации.

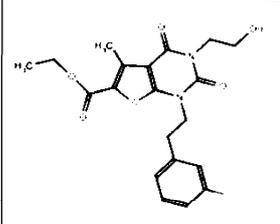
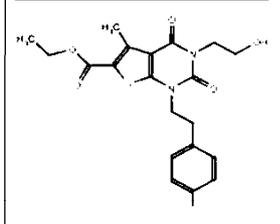
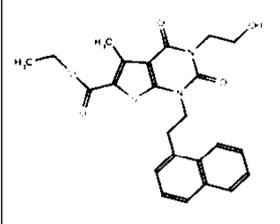
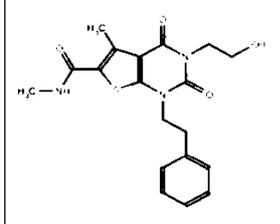
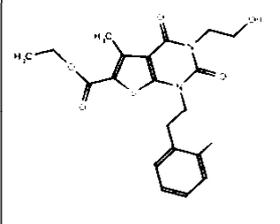
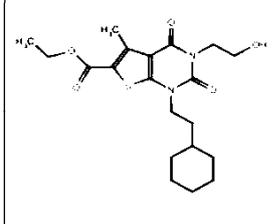
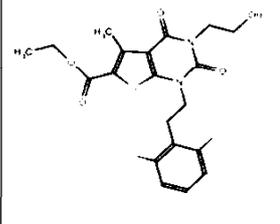
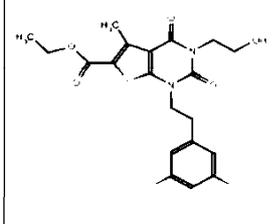
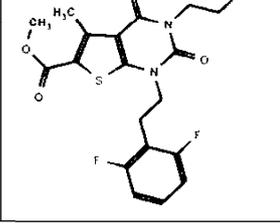
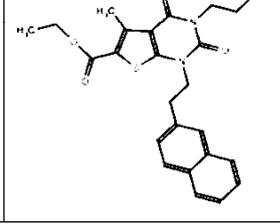
Типовые соединения приведены ниже в табл. 1.

Таблица 1

Типовые соединения

№ соед.	Структура соединения	m/z	№ соед.	Структура соединения	m/z
I-1		403 (M+1)	I-6		417 (M+1)
I-2		399 (M+1)	I-7		387 (M+1)
I-3		385 (M+1)	I-8		495 (M+Na)

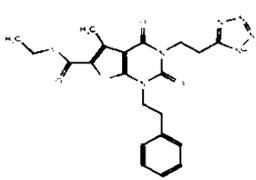
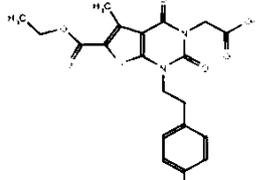
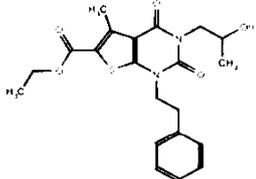
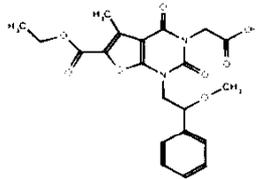
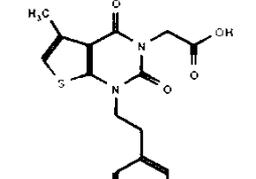
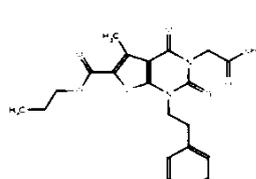
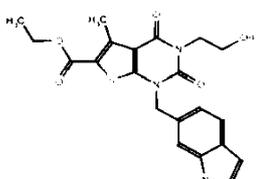
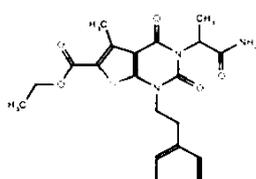
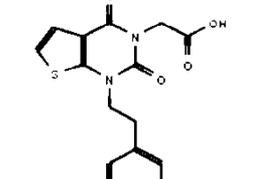
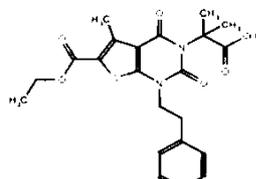
I-4		371 (M+1)	I-9		401 (M+1)
I-5		375 (M+1)	I-10		493 (M+1)
I-11		327 (M+1)	I-16		439 (M+1)
I-12		417 (M+1)	I-17		437 (M+1)
I-13		417 (M+1)	I-18		402 (M+1)
I-14		416 (M+1)	I-19		417 (M+1)
I-15		439 (M+1)	I-20		437 (M+1)

I-21		437 (M+1)	I-26		421 (M+1)
I-22		453 (M+1)	I-27		388 (M+1)
I-23		421 (M+1)	I-28		409 (M+1)
I-24		439 (M+1)	I-29		439 (M+1)
I-25		425 (M+1)	I-30		453 (M+1)

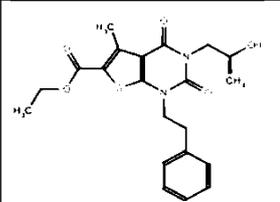
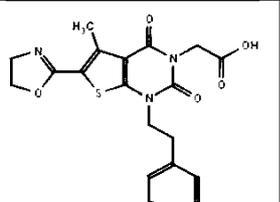
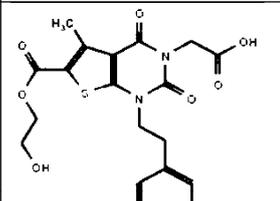
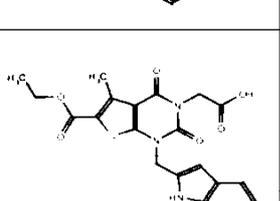
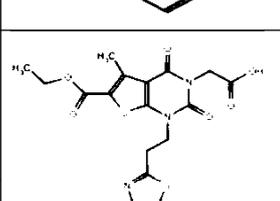
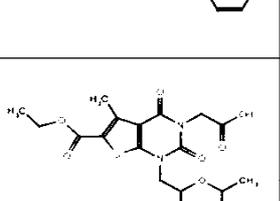
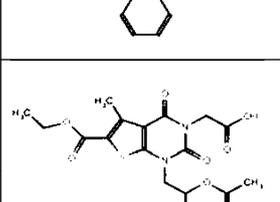
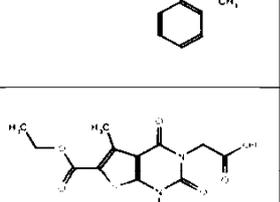
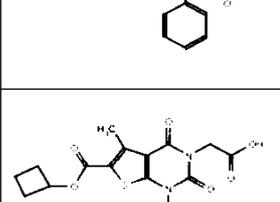
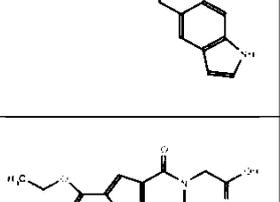
I-31		451 (M+1)	I-36		417 (M+1)
I-32		435 (M+1)	I-37		389 (M+1)
I-33		453 (M+1)	I-38		389 (M+1)
I-34		431 (M+1)	I-39		375 (M+1)
I-35		410 (M+1)	I-40		433 (M+1)

I-41		417 (M+1)	I-46		431 (M+1)
I-42		419 (M+1)	I-47		374 (M+1)
I-43		398 (M+1)	I-48		460 (M+1)
I-44		460 (M+1)	I-49		410 (M+1)
I-45		441 (M+1)	I-50		447 (M+1)

I-51		428 (M+1)	I-56		431 (M+1)
I-52		465 (M+1)	I-57		418 (M+1)
I-53		543 (M+1)	I-58		331 (M+1)
I-54		495 (M+1)	I-59		317 (M+1)
I-55		430 (M+1)	I-60		433 (M+1)

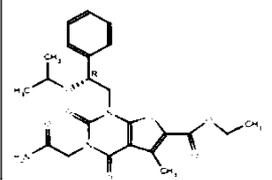
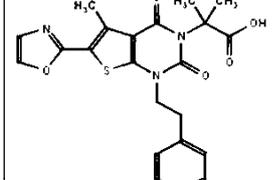
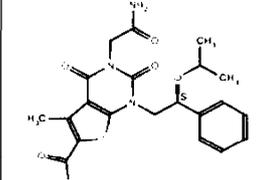
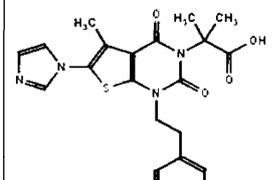
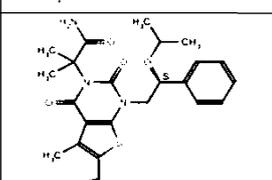
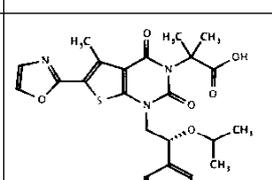
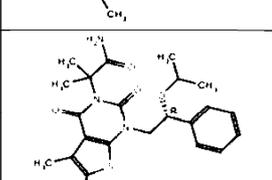
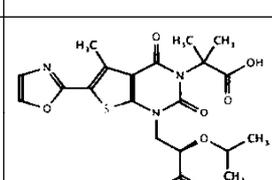
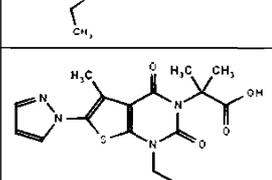
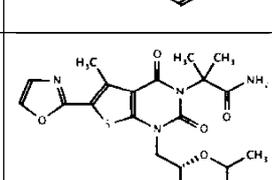
I-61		455 (M+1)	I-66		418 (M+1)
I-62		417 (M+1)	I-67		447 (M+1)
I-63		345 (M+1)	I-68		431 (M+1)
I-64		442 (M+1)	I-69		430 (M+1)
I-65		331 (M+1)	I-70		445 (M+1)

I-71		388 (M+1)	I-76		431 (M+1)
I-72		473 (M+Na)	I-77		433 (M+1)
I-73		431 (M+1)	I-78		433 (M+1)
I-74		456 (M+1)	I-79		453 (M+Na)
I-75		389 (M+1)	I-80		431 (M+1)
			I-81		417 (M+1)

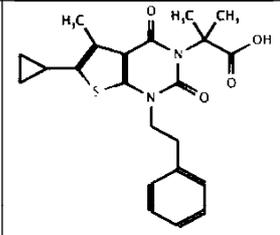
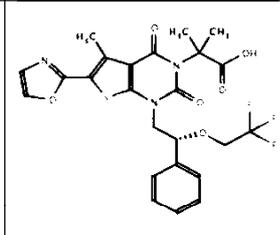
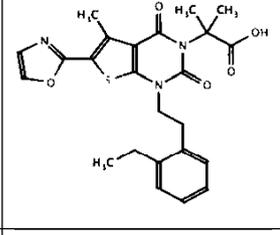
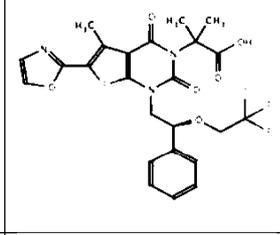
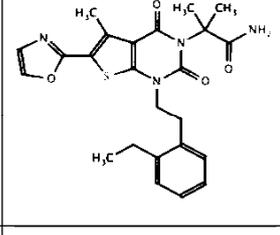
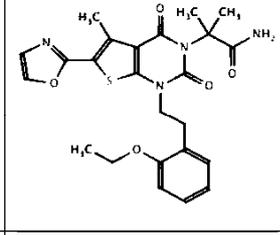
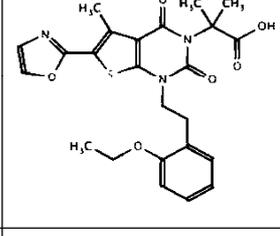
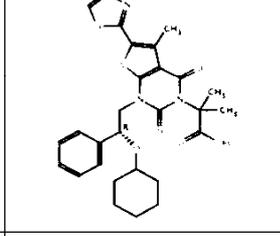
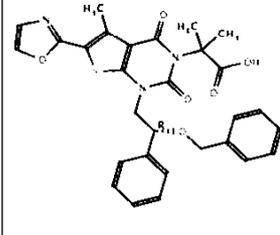
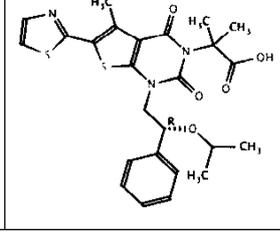
I-82		417 (M+1)	I-87		414 (M+1)
I-83		433 (M+1)	I-88		442 (M+1)
I-84		474 (M+1)	I-89		475 (M+1)
I-85		475 (M+1)	I-90		442 (M+1)
I-86		443 (M+1)	I-91		403 (M+1)

I-92		412 (M+1)	I-97		475 (M+1)
I-93		475 (M+1)	I-98		400 (M+1)
I-94		471 (M+1)	I-99		461 (M+1)
I-95		571 (M+1)	I-100		473 (M+1)
I-96		475 (M+1)	I-101		527(M+ Na)

I-102		461 (M+1)	I-107		466 (M+Na)
I-103		461 (M+1)	I-108		503 (M+1)
I-104		447 (M+1)	I-109		503 (M+1)
I-105		447 (M+1)	I-110		475 (M+1)
I-106		529 (M+1)	I-111		475 (M+1)

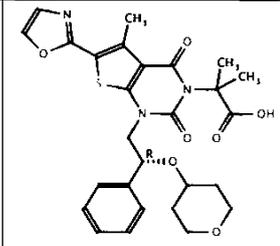
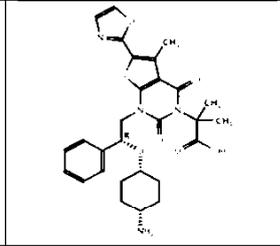
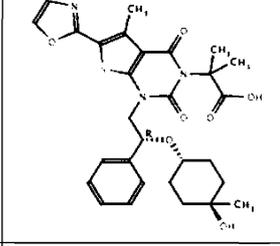
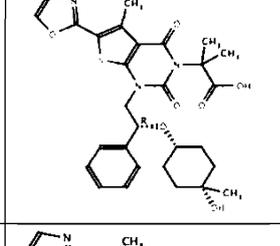
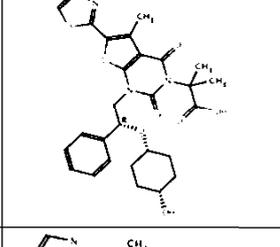
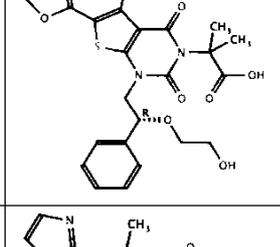
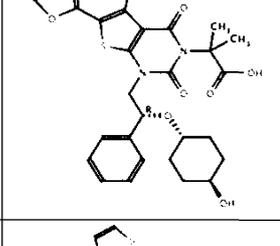
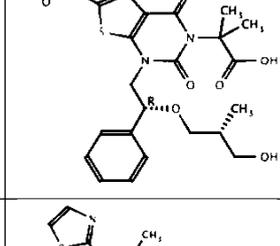
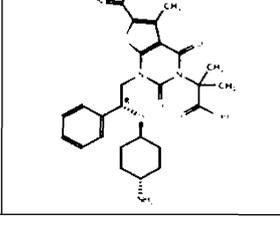
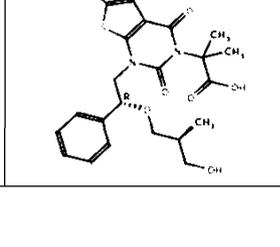
I-112		474 (M+1)	I-117		440 (M+1)
I-113		474 (M+1)	I-118		439 (M+1)
I-114		524 (M+Na)	I-119		498 (M+1)
I-115		524 (M+Na)	I-120		498 (M+1)
I-116		439 (M+1)	I-121		480 (M-NH2)

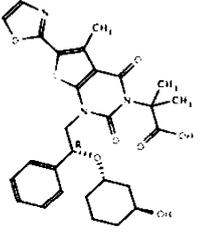
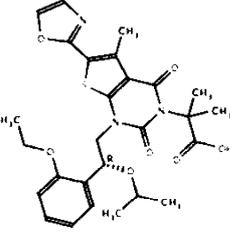
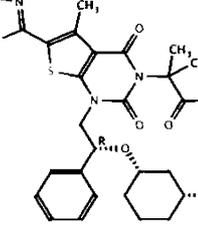
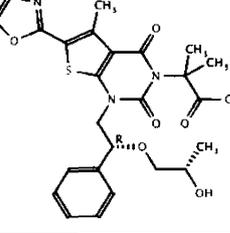
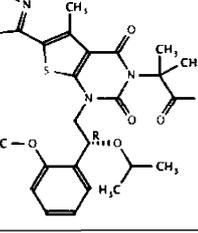
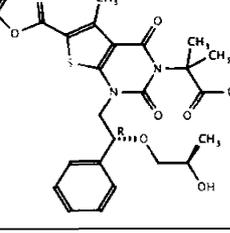
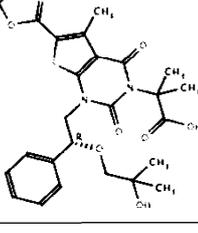
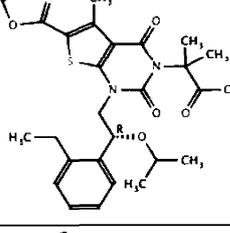
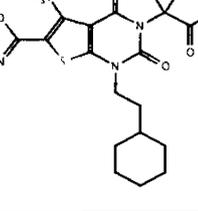
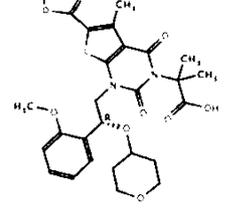
I-122		440 (M+1)	I-127		443 (M- C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O)
I-123		517 (M+1)	I-128		445 (M- C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O)
I-124		517 (M+1)	I-129		629 (M+1)
I-125		427 (M+1)	I-130		517 (M+1)
I-126		629 (M+1)	I-131		517 (M+1)

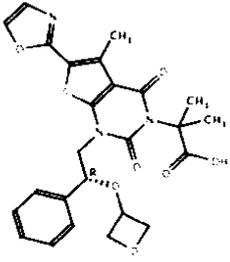
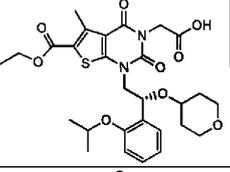
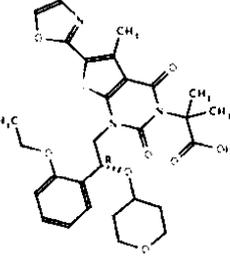
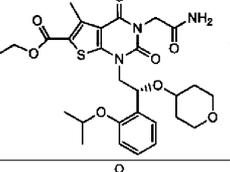
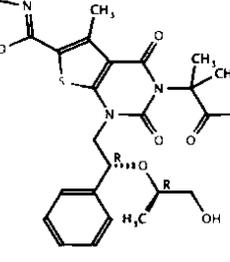
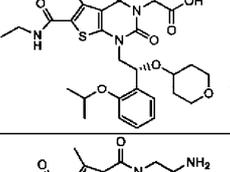
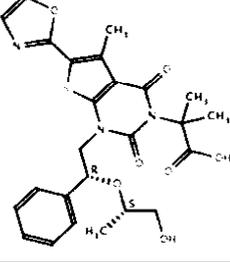
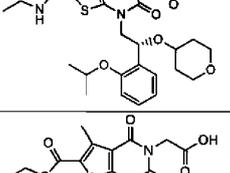
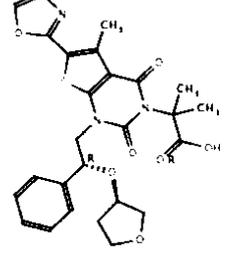
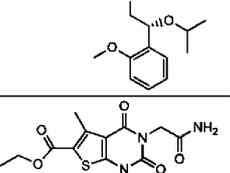
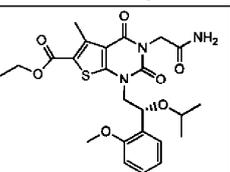
I-132		413 (M+1)	I-137		538 (M+1)
I-133		468 (M+1)	I-138		538 (M+1)
I-134		450 (M-NH2)	I-139		505 (M+Na)
I-135		484 (M+1)	I-140		538 (M+1)
I-136		546 (M+1)	I-141		514 (M+1)

I-142		451 (M+1)			482 (M+1)
I-143		532 (M+1)			566 (M+1)
I-144		532 (M+1)			550 (M+1)
I-145		552 (M+1)			550 (M+1)
I-146		562 (M+Na)			464 (M-NH2)

I-152		552 (M+1)	I-157		498 (M+1)
I-153		494 (M+1)	I-158		528 (M+1)
I-154		479 (M+1)	I-159		528 (M+1)
I-155		574 (M+1)	I-160		598 (M+1)
I-156		532 (M+1)	I-161		598 (M+1)

I-162		540 (M+1)	I-167		553 (M+1)
I-163		568 (M+1)	I-168		568 (M+1)
I-164		554 (M+1)	I-169		500 (M+1)
I-165		554 (M+1)	I-170		528 (M+1)
I-166		553 (M+1)	I-171		528 (M+1)

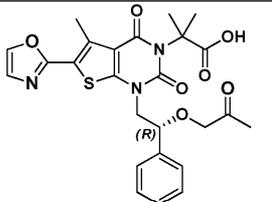
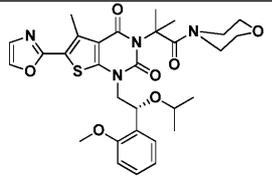
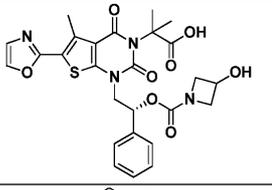
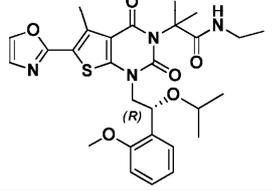
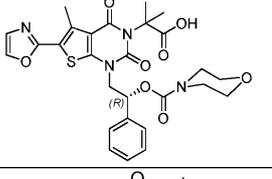
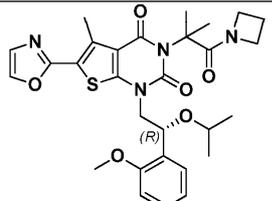
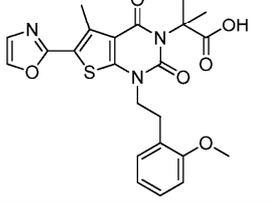
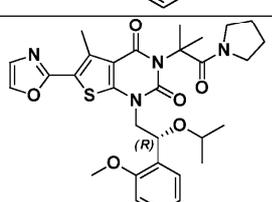
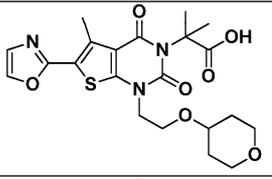
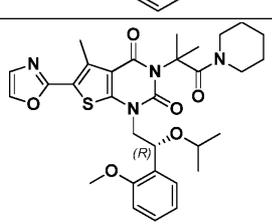
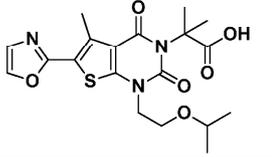
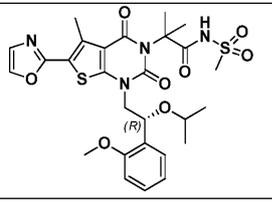
I-172		554 (M+1)	I-177		542 (M+1)
I-173		554 (M+1)	I-178		514 (M+1)
I-174		510 (M-NH <sub>2</sub> )	I-179		514 (M+1)
I-175		528 (M+1)	I-180		526 (M+1)
I-176		446 (M+1)	I-181		570 (M+1)

I-182		512 (M+1)		I-187
I-183		606 (M+Na)		I-188
I-184		514 (M+1)		I-189
I-185		514 (M+1)		I-190
I-186		526 (M+1)		I-191
				I-192

I-193			I-199		
I-194			I-200		
I-195			I-201		
I-196			I-202		
I-197			I-203		
I-198			I-204		

I-205			I-211		
I-206			I-212		
I-207			I-213		
I-208			I-214		
I-209			I-215		
I-210			I-216		

I-217		
I-218		
I-219		
I-220		
I-221		
I-222		
I-223		
I-224		
I-225		
I-226		
I-227		526 (M+H) <sup>+</sup>
I-228		583 (M+H) <sup>+</sup>

I-229		512 (M+H) <sup>+</sup>	I-235		619 (M+Na) <sup>+</sup>
I-230		555 (M+H) <sup>+</sup>	I-236		577 (M+Na) <sup>+</sup>
I-231		569 (M+H) <sup>+</sup>	I-237		568 (M+H) <sup>+</sup>
I-232		470 (M+H) <sup>+</sup>	I-238		603 (M+Na) <sup>+</sup>
I-233		464 (M+H) <sup>+</sup>	I-239		617 (M+Na) <sup>+</sup>
I-234		423 (M+H) <sup>+</sup>	I-240		605 (M+H) <sup>+</sup>

I-241		605 (M+Na) +	I-247		609 (M+H) <sup>+</sup>
I-242		591 (M+Na) +	I-248		586 (M+H) <sup>+</sup>
I-243		514 (M+H) <sup>+</sup>	I-249		568 (M+H) <sup>+</sup>
I-244		582 (M+H) +	I-250		574 (M+H) <sup>+</sup>
I-245		582 (M+H) +	I-251		574 (M+H) <sup>+</sup>
I-246		591 (M+Na) +	I-252		595 (M+Na) +

I-253		613 (M+H) <sup>+</sup>	I-259		584 (M+H) <sup>+</sup>
I-254		530 (M+H) <sup>+</sup>	I-260		583 (M+H) <sup>+</sup>
I-255		528 (M+H) <sup>+</sup>	I-261		542 (M+H) <sup>+</sup>
I-256		544 (M+H) <sup>+</sup>	I-262		542 (M+H) <sup>+</sup>
I-257		571 (M+H) <sup>+</sup>	I-263		528 (M+H) <sup>+</sup>
I-258		544 (M+H) <sup>+</sup>	I-264		607 (M+H) <sup>+</sup>

I-265		582 (M+H) <sup>+</sup>
I-266		608 (M+H) <sup>+</sup>
I-267		564 (M+H) <sup>+</sup>
I-268		563 (M+H) <sup>+</sup>
I-269		556 (M+H) <sup>+</sup>
I-270		650 (M+H) <sup>+</sup>
I-271		573 (M+H) <sup>+</sup>
I-272		594 (M+Na) <sup>+</sup>
I-273		556 (M+H) <sup>+</sup>
I-274		627 (M+Na) <sup>+</sup>

I-275		623 (M+H) <sup>+</sup>
I-276		582 (M+H) <sup>+</sup>
I-277		584 (M+H) <sup>+</sup>
I-278		584 (M+H) <sup>+</sup>
I-279		605 (M+Na) <sup>+</sup>
I-280		565 (M+H) <sup>+</sup>
I-281		583 (M+H) <sup>+</sup>
I-282		554 (M+H) <sup>+</sup>
I-283		577 (M+Na) <sup>+</sup>
I-284		595 (M+H) <sup>+</sup>
I-285		554, 552 (M+H) <sup>+</sup>
I-286		542 (M+H) <sup>+</sup>

I-287		556 (M+H) <sup>+</sup>	I-293		606 (M+Na) <sup>+</sup>
I-288		541 (M+H) <sup>+</sup>	I-294		612 (M+H) <sup>+</sup>
I-289		565 (M+H) <sup>+</sup>	I-295		612 (M+H) <sup>+</sup>
I-290		556 (M+H) <sup>+</sup>	I-296		592 (M+Na) <sup>+</sup>
I-291		598 (M+H) <sup>+</sup>	I-297		634 (M+Na) <sup>+</sup>
I-292		619 (M+Na) <sup>+</sup>	I-298		579 (M+H) <sup>+</sup>

I-299		
I-300		574 (M+H) <sup>+</sup>
I-301		576 (M+H) <sup>+</sup>
I-302		605 (M+Na) <sup>+</sup>
I-303		579 (M+H) <sup>+</sup>
I-304		633 (M+Na) <sup>+</sup>
I-305		633 (M+Na) <sup>+</sup>
I-306		575 (M+Na) <sup>+</sup>
I-307		593 (M+Na) <sup>+</sup>
I-308		481 (M+H) <sup>+</sup>

В конкретных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено какое-либо соединение, выбранное из приведенных выше в табл. 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

#### 4. Применения, состав, введение и фармацевтически приемлемые композиции.

Согласно другому варианту реализации в изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или соль сложного эфира и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или наполнитель. Количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению является таким, чтобы эффективно ингибировать АСС на поддающемся обнаружению уровне в биологическом образце или у пациента. В конкретных вариантах реализации количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению является таким, чтобы эффективно ингибировать АСС на поддающемся обнаружению уровне в биологическом образце или у пациента. В конкретных вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению предназначена для введения пациенту, нуждающемуся в указанной композиции. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению предназначена для перорального введения пациенту.

Термин "пациент", используемый в настоящем описании, обозначает животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или наполнитель" относится к нетоксичному носителю, вспомогательному веществу или наполнителю, который не подавляет фармакологическую активность соединения, совместно с которым его вводят в состав. Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или наполнители, которые можно применять в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как альбумин сыворотки человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный оксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

"Фармацевтически приемлемое производное" обозначает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении потребителю способно обеспечивать, напрямую или косвенно, соединение согласно настоящему изобретению или его метаболит или остаток, обладающий ингибирующей активностью.

Используемый в настоящем описании термин "метаболит или остаток, обладающий ингибирующей активностью" означает, что метаболит или остаток также является ингибитором АСС.

Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, в виде ингалируемого спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, внутривагинально или при помощи имплантируемого резервуара. Термин "парентеральный", используемый в настоящем описании, включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, интраартикулярный, внутрисуставный, внутригрудный, интратекальный, внутрипеченочный, внутриочаговый способы, способы интракраниальной инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Указанные суспензии можно получать согласно способам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих агентов или увлажнителей и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых наполнителей и растворителей, которые можно применять, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные нелетучие масла.

Для указанных задач можно применять любые легкие нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, так же как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности в виде полиоксиэтилированных соединений, подходят для получения инъекционных составов. Указанные масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза или схожие диспергирующие агенты, традиционно применяемые для получения фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для решения задачи получения составов можно применять другие традиционно применяемые поверхностно активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые традиционно применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения традиционно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Как правило, также добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Подходящие разбавители для перорального введения в виде капсулы включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального применения требуются водные суспензии, то активный ингредиент объединяют с эмульгирующими или суспендирующими агентами. При желании, также можно добавлять определенные подсластители, вкусоароматические добавки или красители.

В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в виде суппозитория для ректального введения. Их можно получать путем смешения агента с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре, и, таким образом, плавится в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Указанные вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить местно, в частности если мишень для лечения включает области или органы, легко доступные при местном введении, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечника. Для каждой из указанных областей или органов легко получать подходящие местные составы.

Местное нанесение в нижнюю часть кишечника можно осуществлять с использованием состава в виде суппозитория (см. выше) или подходящего состава в виде клизмы. Также можно применять трансдермальные пластыри местного действия.

Для местного нанесения предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно получать в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно получать в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не огра-

ничиваются ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, це-теарилловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно получать в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с регулируемым рН или предпочтительно в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с регулируемым рН совместно с консервантом, таким как хлорид бензалкония, или без него. В качестве альтернативы для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции можно получать в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить назально в виде аэрозоля или ингалируемого состава. Указанные композиции получают согласно способам, хорошо известным в области фармацевтических составов, и их можно получать в виде растворов в солевом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, ускорителей всасывания для увеличения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных агентов, повышающих растворимость, или диспергирующих агентов.

Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению предназначены для перорального введения. Указанные составы можно вводить совместно с пищей или отдельно от нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят отдельно от пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят совместно с пищей.

Количество соединений согласно настоящему изобретению, которое можно объединять с веществами-носителями для получения композиции в стандартной лекарственной форме, изменяется в зависимости от хозяина, подвергающегося лечению, конкретного способа введения. Предпочтительно предложенные композиции следует получать таким образом, чтобы пациенту, принимающему указанные композиции, можно было вводить дозу ингибитора 0,01-100 мг/кг массы тела/день.

Также следует понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента зависит от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и решение лечащего врача и тяжесть конкретного состояния, подвергающегося лечению. Количество соединения согласно настоящему изобретению в композиции также зависит от конкретного соединения, входящего в состав композиции.

Применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций.

Ацетил-КоА карбоксилаза (АСС) катализирует АТФ-зависимое карбоксилирование ацетил-КоА с образованием малонил-КоА. Эта реакция, которая протекает в виде двух полуреакций, реакции биотин-карбоксилазы (ВС) и реакции карбоксилтрансферазы (СТ), является первой стадией биосинтеза жирных кислот (ЖК) и реакций, ограничивающей скорость всего пути. Помимо участия в качестве субстрата для биосинтеза ЖК малонил-КоА, продукт реакции, катализируемой АСС, также играет важную регуляторную роль при контроле митохондриального захвата ЖК посредством аллостерического ингибирования карнитинпальмитоилтрансферазы I (СРТ-I), фермента, катализирующего первую стадию митохондриального окисления ЖК. Малонил-КоА, таким образом, является ключевым метаболическим сигналом для контроля выработки ЖК и использования в ответ на изменения рациона и потребностей в питательных веществах у животных, например, во время физических нагрузок, и, следовательно, играет ключевую роль в контроле выбора углеводов и жира, используемых в печени и скелетных мышцах [Harwood, 2005].

У млекопитающих АСС существует в виде двух тканеспецифических изоферментов, АСС1, которая содержится в липогенных тканях (в печени, жировых тканях), и АСС2, которая содержится в окислительных тканях (печень, сердце, скелетные мышцы). АСС1 и АСС2 кодируются отдельными генами, имеют различное распределение в клетках и 75% совпадение в последовательности аминокислот, исключением является группа, присоединенная к N-концу АСС2, которая направляет АСС2 к мембране митохондрии. АСС1, в которой указанная направляющая последовательность отсутствует, локализована в цитоплазме. В сердце и скелетных мышцах, которые имеют ограниченную емкость к синтезу жирных кислот, малонил-КоА, получение которого опосредовано АСС2, регулирует окисление ЖК. В печени малонил-КоА, образующийся в цитоплазме под действием АСС1, задействован в синтезе ЖК и элонгации, что приводит к образованию триглицеридов и выработке ЛПОНП, в то время как малонил-КоА, полученный на поверхности митохондрий под действием АСС2, регулирует окисление ЖК [Tong and Harwood, J. Cellular Biochem. 99: 1476, 2006]. Такое разделение малонил-КоА возникает в результате комбинации факторов, включая близость участка синтеза [Abu-Elheiga et al., PNAS (USA) 102: 12011, 2005] и быстрое действие малонил-КоА декарбоксилазы [Cheng et al., J. Med. Chem. 49:1517, 2006].

Одновременное ингибирование активности ферментов АСС1 и АСС2 позволяет подавлять выработку ЖК de novo в липогенных тканях (например, в печени и жировых тканях), стимулируя в то же время окисление ЖК в окислительных тканях (например, в печени и скелетных мышцах), что, таким образом, обеспечивает привлекательную возможность благоприятного одновременного воздействия на множество факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ожирением, диабетом, инсу-

линорезистентностью и метаболическим синдромом.

Несколько наборов данных убедительно подтверждают концепцию о том, что непосредственное ингибирование активности АСС является важной терапевтической мишенью для лечения ожирения, диабета, инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

Абу-Эльхейга с соавторами [Abu-Elheiga et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:10207-10212, 2003] показали, что мышцы с нокаутом АСС2 имели пониженный уровень малонил-КоА в скелетных и сердечных мышцах, повышенный уровень окисления ЖК в мышцах, пониженное содержание жира в печени, пониженное общее содержание жира в организме, повышенный уровень разобщающего белка-3 (UCP) в скелетных мышцах, что является показателем повышенного расхода энергии, пониженную массу тела, пониженный уровень свободных ЖК в плазме, пониженный уровень глюкозы в плазме и пониженный уровень гликогена в тканях, а также были защищены от диабета и ожирения, вызванных рационом.

Сэведж с соавторами [Savage et al., J. Clin Invest. 116: 817, 2006], используя олигонуклеотиды, античувствительные к АСС1 и АСС2, показали стимуляцию окисления ЖК в выделенных гепатоцитах крыс, а также у крыс на диете с высоким уровнем жиров, снижение уровня триглицеридов в печени, улучшение чувствительности к инсулину, снижение выработки глюкозы в печени и повышение мРНК UCP1 у крыс на диете с высоким уровнем жиров. Указанные эффекты при подавлении экспрессии одновременно АСС1 и АСС2 были более выраженными по сравнению с подавлением экспрессии АСС1 и АСС2 по отдельности.

Харвуд с соавторами [Harwood, et al., J. Biol. Chem. 278: 37099, 2003] показали, что неселективный к изоферментам ингибитор АСС, СР-640186, который в равной степени ингибирует АСС1 и АСС2 ( $IC_{50} \approx 60$  нМ), выделенные у крыс, мышей, обезьян и человека, но не ингибирует пируваткарбоксилазу или пропионил-КоА карбоксилазу, снижал синтез ЖК, синтез триглицеридов и секрецию в клетках Нер-G2, но не влиял на синтез холестерина, и снижал секрецию ароВ, не воздействуя на секрецию ароА1. СР-640186 также стимулировал окисление ЖК в клетках С2С12 и в тонких срезах мышц крыс и повышал активность СРТ-I в клетках Нер-G2. У экспериментальных животных СР-640186 вызывал сильное снижение концентрации малонил-КоА в липогенных и окислительных тканях в сытом состоянии и натощак, снижал синтез ЖК в печени и жировых тканях и повышал уровень окисления ЖК во всем организме. У крыс, рацион которых был богат сахарозой, которым вводили СР-640186 в течение трех недель, СР-640186 снижал уровень триглицеридов в печени, мышцах и жировых тканях, снижал массу тела за счет селективного снижения уровня жира, не снижая безжировую массу тела, снижал уровень лептина, снижал гиперинсулинемию, вызванную рационом с высоким содержанием сахарозы, не изменяя уровень глюкозы в плазме, и повышал чувствительность к инсулину зависящим от времени и дозы образом.

Саха с соавторами [Saha, et al., Diabetes 55:A288, 2006] показали стимуляцию чувствительности к инсулину в мышечных тканях мышей с инсулинорезистентностью при использовании СР-640186 в течение 30 мин после введения соединения, а в исследованиях Фурле с соавторами [Furler et al., Diabetes 55:A333, 2006] использовали анализ с использованием двойной метки для того, чтобы показать, что кратковременное (46 мин) лечение крыс с использованием СР-640186 стимулировало клиренс ЖК, не снижая клиренс глюкозы.

АСС является ферментом, ограничивающим скорость синтеза жирных кислот, а ее продукт, малонил-КоА, является важным регулятором окисления жирных кислот. Таким образом, ингибиторы АСС снижают синтез липидов *de novo* и промотируют окисление уже существующего жира. Такое двойное действие на метаболизм липидов повышает вероятность того, что ингибиторы АСС будут обладать значительно более высокой эффективностью при снижении уровня избыточного жира по сравнению с другими механизмами. Кроме того, ингибиторы АСС влияют на чувствительность к инсулину, уровень триглицеридов в плазме и тканях и уровень глюкозы в плазме натощак за счет снижения массы жира во всем организме и в конкретных тканях, не требуя назначения нескольких лекарственных средств.

Ингибиторам АСС требуется исключительно доступ к печени и мышцам периферической системы. Предотвращение действия в ЦНС решает проблему многих побочных эффектов, связанных с программами лечения ожирения на поздней стадии, направленными на рецепторы ЦНС. Также ожидается, что ингибиторы АСС имеют улучшенные профили безопасности по сравнению с существующими агентами для лечения метаболических заболеваний. Например, вероятность того, что ингибитор АСС будет вызывать гипогликемию, опасную для жизни, что часто происходит при использовании заменителей инсулина, стимуляторов секреции инсулина и ингибиторов деградации инсулина, является низкой. Кроме того, так как ингибиторы АСС снижают общую массу жиров в организме, они имеют преимущества перед глитазонами, частью механизма действия которых является повышение общей массы жиров в организме.

Агент периферического действия, который вызывает значительную потерю массы и улучшает другие конечные показатели метаболизма, удовлетворяет требованиям FDA США для одобрения в качестве нового агента против ожирения. Тем не менее, если получение одобрения для лечения ожирения займет еще 5-7 лет, то ингибиторы АСС могут быть одобрены для лечения семейной комбинированной гиперлипидемии и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В настоящее время на рынке отсутствуют ингибиторы АСС, поэтому ингибитор АСС, не селективный к изоферментам, будет являться лучшим способом терапии для лечения ожирения и метаболического синдрома.

Активность соединения, применяемого согласно настоящему изобретению в качестве ингибитора АСС или при лечении ожирения или метаболического синдрома, можно исследовать *in vitro* или *in vivo*. Определение эффективности соединений согласно настоящему изобретению *in vivo* можно проводить на животной модели ожирения или метаболического синдрома, например, на модели грызунов или приматов. Клеточные исследования можно проводить с использованием, например, клеточной линии, выделенной из ткани, экспрессирующей АСС. Кроме того, можно проводить биохимические исследования или исследования механизма действия, например, исследования транскрипции с использованием очищенного белка, нозерн-блот анализа, ПЦР-РВ и т.д. Исследования *in vitro* включают исследования для определения морфологии клеток, экспрессии белка и/или цитотоксичности, активности ингибирования фермента и/или функциональных последствий обработки клеток с использованием соединений согласно настоящему изобретению. Альтернативные исследования *in vitro* позволяют количественно оценить способность ингибитора связываться с молекулами белка или нуклеиновых кислот внутри клетки. Связывание ингибитора можно измерять путем введения радиоактивной метки в ингибитор перед связыванием, выделения комплекса ингибитор/молекулярная мишень и определения количества связанной радиометки. В качестве альтернативы связывание ингибитора можно определять путем проведения конкурентного эксперимента, в котором новые ингибиторы инкубируют с очищенными белками или нуклеиновыми кислотами, связанными с известными радиолгандами. Подробное описание условий исследования соединения, применяемого согласно настоящему изобретению, в качестве ингибитора АСС, приведено ниже в разделе Примеры. Указанные выше исследования являются типовыми и не ограничивают объем изобретения. Специалисты в данной области техники должны понимать, что в традиционных исследованиях можно проводить модификации для разработки эквивалентных исследований, в которых можно получать схожие результаты.

Используемые в настоящем описании термины "лечение", "лечить", "излечивать" относятся к обращению вспять, ослаблению, задержке проявления или подавлению прогрессирования заболевания или нарушения или одного или более его симптомов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации способ лечения можно проводить после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации способ лечения можно проводить в отсутствие симптомов. Например, способ лечения можно проводить чувствительному индивидууму перед появлением симптомов (например, с учетом истории симптомов и/или факторов генетической или иной предрасположенности). Способ лечения также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения или задержки их повторного появления.

Соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести метаболического нарушения или состояния, рака, бактериальной инфекции, грибковой инфекции, паразитарной инфекции (например, малярии), аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного или неврологического нарушения, шизофрении, нарушения, связанного с костями, заболевания печени или заболевания сердца.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести заболевания, связанного с АСС (Tong et al. "Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery" *Cell and Molecular Life Sciences* (2005) 62, 1784-1803).

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести метаболического нарушения, заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации метаболическое нарушение представляет собой ожирение, метаболический синдром, диабет или нарушения, связанные с диабетом, включая диабет 1 типа (инсулинозависимый сахарный диабет, IDDM) и диабет 2 типа (инсулиннезависимый сахарный диабет, NIDDM), нарушенную переносимость глюкозы, инсулинорезистентность, гипергликемию, осложнения при диабете, включая, но не ограничиваясь ими, атеросклероз, коронарную болезнь сердца, инсульт, болезнь периферических сосудов, нефропатию, гипертензию, нейропатию и нефропатию; заболевания, сопутствующие ожирению, включая, но не ограничиваясь ими, метаболический синдром, дислипидемию, гипертензию, инсулинорезистентность, диабет (включая диабет 1 типа и 2 типа), болезнь коронарных артерий и сердечную недостаточность. В некоторых вариантах реализации метаболическое нарушение, заболевание или состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени или печеночную инсулинорезистентность.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения метаболического нарушения, заболевания или состояния, описанного в настоящем изобретении, включающий введение соединения согласно настоящему изобретению совместно с одним или более фармацевтическими агентами. Подходящие фармацевтические агенты, которые можно применять в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают агенты против ожирения (включая средства, подавляющие аппетит), противодиабетические агенты, антигипергликемические агенты, агенты, сни-

жающие уровень липидов и агенты против гипертензии.

Подходящие агенты, снижающие уровень липидов, которые можно использовать совместно с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, агенты, способствующие выведению желчных кислот, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, ингибиторы HMG-CoA синтазы, ингибиторы всасывания холестерина, ингибиторы ацил-кофермент А-холестерин-ацилтрансферазы (ACAT), ингибиторы CETP, ингибиторы скваленсинтазы, агонисты PPAR-альфа, модуляторы рецептора FXR, модуляторы рецептора LXR, ингибиторы синтеза липопротеинов, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, частичные агонисты PPAR-дельта, ингибиторы повторного всасывания желчных кислот, агонисты PPAR-гамма, ингибиторы синтеза триглицеридов, ингибиторы микросомального транспорта триглицеридов, модуляторы транскрипции, ингибиторы скваленэпоксидазы, индукторы рецепторов липопротеинов низкой плотности, ингибиторы агрегации тромбоцитов, ингибиторы 5-LO или FLAP, ниацин или хром, связанный с ниацином.

Подходящие агенты против гипертензии, которые можно применять совместно с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, диуретики, бета-адренергические блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ингибиторы нейтральной эндопептидазы, антагонисты эндотелина, сосудорасширяющие средства, антагонисты ангиотензинового рецептора II, альфа/бета-адренергические блокаторы, альфа-1-блокаторы, агонисты альфа-2, ингибиторы альдостерона, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ренина и агенты, связывающие ангиопоэтин 2.

Подходящие противодиабетические агенты, которые можно применять совместно с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ацетил-КоА карбоксилазы (ACC), ингибиторы DGAT-1, AZD7687, LCQ908, ингибиторы DGAT-2, ингибиторы моноацилглицерин-О-ацилтрансферазы, ингибиторы PDE-10, активаторы АМПК, сульфонилмочевины (например, ацетогексамид, хлорпропамид, диабинец, глибенкламид, глипизид, глибурид, блимипирид, гликлазид, глипентид, глихидон, глизоламид, толазамид, толбутамид), меглитиниды, ингибиторы альфа-амилазы (например, тендамистат, треастатитн, AL-3688), ингибиторы альфа-глюкозидгидролазы (например, акарбоза), ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, адипозин, камиглибоза, эмиглитат, миглитол, воглибоза, прадицидин-Q, сарбостатин), агонисты PPAR-гамма (например, балаглитазон, циглитазон, дарглитазон, энглитазон, изаглитазон, пиоглитазон, росиглитазон, троглитазон), агонисты PPAR-альфа/гамма (например, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), бигуаниды (например, метформин, буформин), модуляторы GLP-1 (эксендин-3, эксендин-4), лираглутид, албиглутид, эксенатид (Byetta), таспоглутид, ликсисенатид, дилаглутид, семаглутид, N,N-9924, TTP-054, ингибиторы PTP-1B (тродускемин, экстракт Nuttios), ингибиторы SIRT-1 (например, ресвератрол, GSK2245840, GSK184072), ингибиторы DPP-IV (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин), стимуляторы секреции инсулина, ингибиторы окисления жирных кислот, антагонисты A2, ингибиторы JNK, активаторы глюкокиназы (например, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), инсулин, заменители инсулина, ингибиторы гликогенфосфорилазы (например, GSK1362885), ингибиторы рецептора VPAC2, ингибиторы SGLT2 (дапаглифозин, канаглифозин, BI-10733, тофоглифозин, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), модуляторы глюкагоновых рецепторов, модуляторы GPR119 (например, MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), производные FGF21, агонисты рецептора TGR5 (GPBAR1) (например, INT777), агонисты GPR40 (например, TAK-875), агонисты GPR120, активаторы рецепторов никотиновой кислоты (HM74A), ингибиторы SGLT1 (например, GSK1614235), ингибиторы фермента карнитинпальмитоилтрансферазы, ингибиторы фруктозо-1,6-дифосфатазы, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы TORC2, ингибиторы CCR2, ингибиторы CCR5, ингибиторы PKC (например, PKC-альфа, PKC-бета, PKC-гамма), ингибиторы синтазы жирных кислот, ингибиторы серинпальмитоилтрансферазы, модуляторы GPR81, модуляторы GPR39, модуляторы GPR43, модуляторы GPR41, модуляторы GPR105, ингибиторы Kv1.3, ингибиторы ретинолсвязывающего белка 4, модуляторы глюкокортикоидных рецепторов, ингибиторы соматостатиновых рецепторов (например, SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5), ингибиторы PDHK2, ингибиторы PDHK4, ингибиторы MAP4K4, модуляторы IL1-бета и модуляторы RXR-альфа.

Подходящие агенты против ожирения включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы 11-бетагидроксистероиддегидрогеназы, 1, ингибиторы стеароилКоА десатуразы (SCD-1), агонисты MCR-4, агонисты CCK-A, ингибиторы повторного захвата моноаминов (например, сибутрамин), симпатомиметики, агонисты бета-3-адренергических рецепторов, агонисты дофаминовых рецепторов (например, бромкриптин), меланоцитстимулирующий гормон и его аналоги, агонисты 5-HT<sub>2C</sub> (например, локасерин/Belviq), антагонисты меланинконцентрирующего гормона, лептин, аналоги лептина, агонисты лептина, антагонисты галанина, ингибиторы липазы (например, тетрагидролипостатин/Orlistat), анорексигенные агенты (например, агонисты бомбесина), антагонисты NPY (например, велнеперит), PYY3-36 (и его аналоги), модуляторы BRS3, смешанные антагонисты опиоидных рецепторов, тиромиметики, дегидроэпиандростерон, агонисты или антагонисты глюкокортикоидов, антагонисты орексина, агонисты GLP-1, цилиарные нейротрофические факторы (например, Axokine), ингибиторы агути-связанного белка

человека (AGRP), антагонисты или обратные агонисты H3, агонисты нейромедина U, ингибиторы МТР/АроВ (например, ингибиторы МТР селективного действия в кишечнике, такие как дирлотапид, JTT130, Usistapide, SLX4090), ингибиторы MetAp2 (например, ZGN-433), агенты со смешанной модуляторной активностью в отношении двух или более глюкагонов, рецепторы GIP и GLP1 (например, MAR-701, ZP2929), ингибиторы повторного захвата норэпинефрина, антагонисты опиоидов (например, налтрексон), антагонисты или обратные агонисты рецептора СВ1, агонисты или антагонисты грелина, оксинтомодулин или его аналоги, ингибиторы повторного захвата моноаминов (например, тесофензин) и комбинированные агенты, (например, бупропион и зонисамид (Empratic), прамлинтид и метрелептин, бупропион и налтрексон (Contrave), фентермин и топирамат (Qsymia).

В некоторых вариантах реализации агенты против ожирения, используемые в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, выбраны из ингибиторов МТР селективного действия в кишечнике (например, дирлотапид, митратапид, имплитапид, R56918), агонисты ССК-А, агонисты 5-HT<sub>2C</sub> (например, лоркасегрин/Belviq), агонисты MCR4, ингибиторы липазы (например, Cetilistat), РУУЗ-36 (включая его аналоги и пегилированные аналоги), антагонисты опиоидов (например, налтрексон), олеоил-эстрон, обинепитид, прамлинтид, тесофензин, лептин, бромокриптин, орлистат, AOD-9604 и сибутрамин.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести заболевания, связанного с LKB1 или Kras. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с LKB1 или Kras, выбрано из печеночноклеточной карциномы, раковых заболеваний, связанных с мутацией LKB1, раковых заболеваний, вызванных потерей гетерозиготности LKB1 (LOH), раковых заболеваний, связанных с мутацией Kras, синдрома Пейтца-Егерса (PJS), болезни Коудена (CD) и туберозного склероза (TS) (Makowski et al. "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" *British Journal of Cancer* (2008) 99, 683-688). В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с LKB1 или Kras, представляет собой Kras-положительную/LKB1-дефицитную опухоль легкого.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести ракового заболевания или для подавления роста или иницирования апоптоза раковых клеток (Wang et al. "Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" *Biochem Biophys Res Commun.* (2009) 385(3), 302-306; Chajes et al. "Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" *Cancer Res.* (2006) 66, 5287-5294; Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" *Cancer Res.* (2007) 8180-8187; Brusselmans et al. "RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells" *Cancer Res.* (2005) 65, 6719-6725; Brunet et al. "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrome of Breast Cancer" *Molecular Carcinogenesis* (2008) 47, 157-163; Cairns et al. "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradonna et al. "From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" *Biotechnology Advances* (2012)30,30-51).

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести меланомы. В некоторых вариантах реализации меланомы представляет собой меланому по активированному пути MAPK (Petti et al. "AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway" *Melanoma Research* (2012)22, 341-350).

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в частности при тройном отрицательном раке груди, так как белок-супрессор опухоли BRCA1 связывает и стабилизирует неактивную форму АСС, повышая, таким образом, регуляцию синтеза липидов de novo, это приводит к пролиферации раковых клеток. Brunet et al. "BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer" *Mol. Carcinog.* (2008)47(2), 157-163.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести липосаркомы. Было показано, что рост липосаркомы зависит от синтеза длинноцепочечных жирных кислот de novo и ингибирования АСС за счет липогенеза, ингибируемого сорафеном А, а также роста опухолевых клеток (Olsen et al. "Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma" *International J. of Oncology* (2010) 36, 1309-1314).

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести заболевания печени. В некоторых вариантах реализации заболевание печени выбрано из гепатита С, печеночноклеточной карциномы, семейной комбинированной гиперлипидемии и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), рака печени,

холангиокарциномы, ангиосаркомы, гемангиосаркомы и прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести бактериальной инфекции или для подавления роста бактерий.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести грибковой инфекции или подавления роста грибковых клеток (Shen et al. "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product" *Molecular Cell* (2004) 16, 881-891).

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести бактериальной инфекции (Tong, L. et al. *J. Cell. Biochem.* (2006) 99, 1476-1488).

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести вирусной инфекции (Munger et al. *Nat. Biotechnol.* (2008) 26, 1179-1186). В некоторых вариантах реализации вирусная инфекция представляет собой гепатит С.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести неврологического заболевания (Henderson et al. *Neurotherapeutics* (2008) 5, 470-480; Costantini et al. *Neurosci.* (2008) 9 Suppl. 2:S16; Vaganano et al. *Curr. Treat. Opin. Neurol.* (2008) 10,410-419).

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести паразитарной инфекции или подавления роста паразитов (например, малярии и токсоплазмоза: Gornicki et al. "Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites" *International Journal of Parasitology* (2003) 33, 885-896; Zuther et al. "Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase" *PNAS* (1999) 96 (23) 13387-13392).

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и при помощи любого способа введения, которые являются эффективными для излечения или снижения тяжести сердечного нарушения. В некоторых вариантах реализации сердечное нарушение представляет собой гипертрофию сердца. В некоторых вариантах реализации сердечное нарушение излечивают или снижают его тяжесть посредством кардиозащитного механизма за счет повышенного окисления жирных кислот, вызванного ингибированием АСС (Kolwicz et al. "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" *Circ. Res.* (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128).

В конкретных вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно применять в качестве гербицидов. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления роста или жизнеспособности растений, включающий обработку растений соединениями согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению можно применять для подавления роста или жизнеспособности растений путем ингибирования АСС. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает применение соединений согласно настоящему изобретению для подавления выработки жирных кислот или повышения окисления жирных кислот в растениях.

Точное требуемое количество является различным для каждого субъекта и зависит от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного агента, его способа введения и т.д. Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно получают в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировок. Выражение "стандартная лекарственная форма", используемое в настоящем описании, относится к физически отдельной частице агента, подходящей для пациента, подвергающегося лечению. Следует понимать, тем не менее, что общее количество соединений и композиций согласно настоящему изобретению, вводимое за день, определяется лечащим врачом в рамках тщательного медицинского исследования. Конкретная эффективная дозировка для любого конкретного пациента или организма зависит от ряда факторов, включая нарушение, подвергающееся лечению и тяжесть нарушения, активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжи-

тельность курса лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением и прочие факторы, хорошо известные в области медицины. Термин "пациент", используемый в настоящем изобретении, обозначает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, внутривагинально, интраперитонеально, местно (в виде порошков, мазей или капель), трансбуккально, в виде перорального или назального спрея и т.д. в зависимости от тяжести инфекции, подвергающейся лечению. В конкретных вариантах реализации для достижения желаемого терапевтического действия соединения согласно настоящему изобретению можно вводить перорально или парентерально при уровне дозировок от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг, предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в день один или более раз в день.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, традиционно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, агенты, повышающие растворимость и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать вспомогательные вещества, такие как увлажнители, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматические добавки и ароматизаторы.

Инъецируемые препараты, например, стерильные инъецируемые водные или масляные суспензии, можно получать в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих агентов или увлажнителей и суспендирующих агентов. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильный инъецируемый раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых наполнителей и растворителей, которые можно применять, входят вода, раствор Рингера, USP, и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой задачи можно применять любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъецируемых препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъецируемые составы можно стерилизовать, например, путем фильтрования через фильтр, удерживающий бактерии, или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или иной стерильной среде для инъекций перед применением.

Для продления действия соединения согласно настоящему изобретению часто является желательным замедление всасывания соединения, вводимого путем подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно добиваться за счет использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с низкой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения в результате зависит от скорости растворения, которая в свою очередь может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы задержки всасывания соединения в парентерально вводимой форме добиваются путем растворения или суспендирования соединения в масляном наполнителе. Инъецируемые депо получают путем микроинкапсулирования соединения в матрицы из биоразлагаемых полимеров, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения соединения к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъецируемые составы в виде депо также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Композиции для ректального или внутривагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получать путем смешения соединений согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, а следовательно, плавятся в прямой кишке или во влагалище и высвобождают активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В указанных твердых лекарственных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с а) наполнителями или веществами-наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связывающими веществами,

такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажняющими агентами, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, e) агентами, удерживающими вещества в растворе, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония, g) увлажнителями, такими как, например, цетиловый спирт и глицерилмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пиллюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

Твердые композиции схожего типа также можно применять в качестве наполнителей для мягких и твердонаполненных желатиновых капсул с использованием таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.д. Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пиллюли и гранулы, можно получать с использованием покрытий и оболочек, таких как кишечнорастворимые оболочки и другие оболочки, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут обязательно содержать затемняющие агенты, также лекарственные формы могут иметь такой состав, что они высвобождают активный(е) ингредиент(ы) исключительно или преимущественно в определенной части кишечного тракта, возможно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции схожего типа также можно применять в качестве наполнителей для мягких и твердонаполненных желатиновых капсул с использованием таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.д.

Активные соединения также могут быть микроинкапсулированы в один или более наполнителей, отмеченных выше. Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пиллюли и гранулы, можно получать с использованием покрытий и оболочек, таких как кишечнорастворимые оболочки и другие оболочки, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. В указанных твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Указанные лекарственные формы также могут содержать в соответствии с традиционной практикой дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества, используемые для получения таблеток, и другие технологические добавки для получения таблеток, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пиллюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они могут обязательно содержать затемняющие агенты, также лекарственные формы могут иметь такой состав, что они высвобождают активный(е) ингредиент(ы) исключительно или преимущественно в определенной части кишечного тракта, возможно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалируемые составы или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и при необходимости с консервантами или буферными веществами. Подразумевается, что офтальмологические составы, ушные капли и глазные капли включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает применение чрескожных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом, обеспечивая контролируемую доставку соединения в организм. Указанные лекарственные формы можно получать путем растворения или распределения соединения в подходящей среде. Для повышения переноса соединения через кожу также можно использовать усилители всасывания. Скорость можно контролировать путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, или диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Согласно одному из вариантов реализации изобретение относится к способу ингибирования АСС в биологическом образце, включающему стадию приведения в контакт указанного биологического образца и соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение.

В конкретных вариантах реализации изобретение относится к способу модуляции уровня жирных кислот в биологическом образце, включающему стадию приведения в контакт указанного биологического образца и соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение.

Термин "биологический образец", используемый в настоящем описании, включает без ограничений клеточные культуры или экстракты; материалы после биопсии млекопитающего или их экстракты; а также кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или иные жидкие среды организма или их экстракты.

Ингибирование ферментов в биологическом образце подходит для ряда задач, известных специалистам в данной области техники. Примеры указанных задач включают, но не ограничиваются ими, биологические исследования, исследования экспрессии генов и выявление биологических мишеней.

Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу ингибирования АСС у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение.

Согласно другому варианту реализации изобретение относится к способу ингибирования выработки жирных кислот, стимуляции окисления жирных кислот или к способу, вызывающему оба указанных эффекта у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. Согласно конкретным вариантам реализации изобретение относится к способу ингибирования выработки жирных кислот, стимуляции окисления жирных кислот или к способу, вызывающему оба указанных эффекта, у пациента, приводящему к снижению ожирения или ослаблению симптомов метаболического синдрома, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения нарушения, опосредованного АСС, у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции. Указанные нарушения подробно описаны в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно применять в способе лечения ожирения или другого метаболического нарушения. В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения ожирения или другого метаболического нарушения у млекопитающего. В конкретных вариантах реализации млекопитающее представляет собой пациента-человека. В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения ожирения или другого метаболического нарушения у пациента-человека.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения ожирения или другого метаболического нарушения, включающий введение соединения или композиции согласно настоящему изобретению пациенту с ожирением или другим метаболическим нарушением. В конкретных вариантах реализации способ лечения ожирения или другого метаболического нарушения включает введение соединений или композиций согласно настоящему изобретению млекопитающему. В конкретных вариантах реализации млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации метаболическое нарушение представляет собой дислипидемию или гиперлипидемию. В некоторых вариантах реализации ожирение является симптомом синдрома Прадера-Вилли, синдрома Барде-Бидля, синдрома Коэна или синдрома МОМО. В некоторых вариантах реализации ожирение является побочным эффектом введения другого лекарственного средства, включая, но не ограничиваясь ими, инсулин, сульфаниламочевины, тиазолидиндионы, антипсихотические средства, антидепрессанты, стероиды, противосудорожные средства (включая фенитоин и вальпроат), пизотифен или гормональные средства контрацепции.

В конкретных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения рака или другого пролиферативного нарушения, включающий введение соединения или композиции согласно настоящему изобретению пациенту, страдающему от рака или другого пролиферативного нарушения. В конкретных вариантах реализации способ лечения рака или другого пролиферативного нарушения включает введение соединений и композиций согласно настоящему изобретению млекопитающему. В конкретных вариантах реализации млекопитающее представляет собой человека.

Используемые в настоящем описании термины "подавление рака" или "подавление пролиферации раковых клеток" относятся к подавлению роста, деления, созревания или жизнеспособности раковых клеток и/или к иницированию смерти раковых клеток по отдельности или в виде агрегатов с другими раковыми клетками за счет цитотоксического действия, истощения питательных веществ или иницирования апоптоза.

Примеры тканей, содержащих раковые клетки, пролиферацию которых подавляют с использованием соединений и композиций, описанных в настоящем изобретении, и в отношении которых подходят способы, описанные в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, грудь, простату, мозг, кровь, костный мозг, печень, поджелудочную железу, кожу, почку, толстую кишку, яичники, легкое, яички, пенис, щитовидную железу, парашитовидную железу, гипофиз, вилочковую железу, сетчатку, сосудистую оболочку глаза, конъюнктиву, селезенку, голову, шею, трахею, желчный пузырь, прямую кишку, слюнные железы, надпочечную железу, горло, пищевод, лимфатические узлы, потовые железы, сальные железы, мышцы, сердце и желудок.

В некоторых вариантах реализации раковое заболевание, которое подвергают лечению с применением соединений или композиций согласно настоящему изобретению, представляет собой меланому, липосаркому, рак легкого, рак груди, рак простаты, лейкемию, рак почки, рак пищевода, рак мозга, лимфому или рак толстой кишки. В конкретных вариантах реализации рак представляет собой первичную эффузионную лимфому (PEL). В конкретных предпочтительных вариантах реализации раковое заболевание, подвергающееся лечению с применением соединений или композиций согласно настоящему изобретению, представляет собой рак по активированному пути MAPK. В некоторых вариантах реализации рак по активированному пути MAPK представляет собой меланому. В конкретных предпочтительных вариантах реализации раковое заболевание, подвергающееся лечению с применением соединений или композиций согласно настоящему изобретению, представляет собой рак, связанный с мутацией BRCA1.

В особенно предпочтительном варианте реализации рак, подвергающийся лечению с применением соединений или композиций согласно настоящему изобретению, представляет собой тройной отрицательный рак груди.

В конкретных вариантах реализации заболевание, которое можно излечивать с применением соединений согласно настоящему изобретению, представляет собой неврологическое нарушение. В некоторых вариантах реализации неврологическое нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсию, ишемию, возрастное нарушение памяти, умеренное когнитивное расстройство, атаксию Фридрейха, эпилепсию с дефицитом GLUT1, лепречаунизм, синдром Рабсона-Менденхолла, деменцию после шунтирования коронарных артерий, потерю памяти, вызванную анестезией, амиотрофический латеральный склероз, глиому или болезнь Хантингтона.

В конкретных вариантах реализации заболевание, которое можно излечивать с применением соединений согласно настоящему изобретению, представляет собой инфекционное заболевание. В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой вирусную инфекцию. В некоторых вариантах реализации вирусная инфекция представляет собой цитомегаловирусную инфекцию или грипп. В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой грибковую инфекцию. В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения.

В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подвергающегося лечению, в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению можно вводить дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения указанного состояния. Дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, используемые в настоящем описании "подходят для лечения заболевания или состояния".

В конкретных вариантах реализации предложенное соединение или содержащую его композицию вводят в комбинации с другим ингибитором АСС или агентом против ожирения. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение или содержащую его композицию вводят в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами. Некоторые терапевтические агенты включают, но не ограничиваются ими, агенты, такие как орлистат (Xenical), стимуляторы ЦНС, Qsymia или Belviq.

В конкретных вариантах реализации предложенное соединение или содержащую его композицию вводят в комбинации с другим противораковым, цитотоксичным или химиотерапевтическим агентом пациенту, нуждающемуся в этом.

В конкретных вариантах реализации противораковые или химиотерапевтические агенты, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, метформин, фенформин, буформин, иматиниб, нилотиниб, gefitinib, сунитиниб, карфилзомиб, салиноспорамид А, ретиноевую кислоту, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, изофосфамид, азатиоприн, меркаптопурин, доксифлуридин, фторурацил, гемцитабин, метотрексат, тиогуанин, винкристин, винбластин, винорелбин, виндесин, подофиллотоксин, этопозид, тенипозид, тафлупозид, паклитаксел, доцетаксел, иринотекан, топотекан, амсакрин, актиномицин, доксорубин, даунорубин, валрубин, идарубин, эпирубин, пликамицин, митомицин, митоксантрон, мелфалан, бусульфан, капецитабин, пеметрексед, эпитилоны, 13-цис-ретиноевую кислоту, 2-CdA, 2-хлордеоксиаденозин, 5-азацидин, 5-фторурацил, 5-FU, 6-меркаптопурин, 6-MP, 6-TG, 6-тиогуанин, абраксан, Accutane®, актиномицин D, Adriamycin®, Adrucil®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, альдеслейкин, алемтузумаб, ALIMTA, алитретиноин, Alkaban-AQ®, Alkeran®, полностью транс-ретиноевую кислоту, альфа-интерферон, алтретамин, амептерин, амифостин, аминоклутимид, анагрелид, Anandron®, анастрозол, арабинозилцитозин, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Argranon®, триоксид мышьяка, Arzerra™, аспарагиназу, ATRA, Avastin®, азациитидин, BCG, BCNU, бендамустин, бавацизумаб, бексаротен, BEXXAR®, бикалутамид, BiCNU, Blenoxane®, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, Busulfex®, C225, лейковорин кальция, Campath®, Camptosar®, камптотецин-11, капецитабин, Carac™, карбоплатин, кармустин, капсулу-имплантат с кармустином, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, цетуксимаб, хлорамбуцил, цитоворум фактор, кладрибин, кортизон, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytoxan®, дакарбазин, дакоген, дактиномицин, дарбепозитин альфа, дасатиниб, дауномицин, даунорубин гидрохлорид, липосомальный даунорубин, DaunoHome®, декадрон, децитабин, Delta-Cortef®, Deltasone®, денилейкин, дифтитокс, DepoCyt™, дексаметазон, дексаметазона ацетат, дексаметазона натрия фосфат, дексазон, дексразоксан, DHAD, DIC, диодекс, доцетаксел, Doxil®, доксорубин, липосомальный доксорубин, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, эпирубин, эпоэтин альфа, эрбитукс, эрлотиниб, L-аспарагиназу эрвиний, эстрамустин, этиол, Etoporphos®, этопозид, этопозид фосфат, Eulexin®, эверолимус, Evista®, эксместан, Fareston®, Faslodex®, Femara®, филграстим, флоксуридин, Fludara®, флударабин, Fluogoplex®, фторурацил, фторурацил (крем), флуоксиместерон, флутамид, фолиновую кислоту, FUDR®, фулвестрант, Г-КСФ, gefitinib, гемцитабин, гемтузумаб,

озогамицин, Gemzar Gleevec™, капсулу-имплантат Gliadel®, ГМ-КСФ, госсерелин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гланулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Halotestin®, Herceptin®, гексадрол, Hexalen®, гексаметилмеламин, НММ, Нусамтин®, Hydrea®, Hydrocort Acetate®, гидрокортизон, гидрокортизона натрия фосфат, гидрокортизона натрия сукцинат, гидрокортона фосфат, гидроксимочевину, ибритумомаб, ибритумомаб, тиоуксетан, Idamycin®, Idagubicin Ifex®, ИФН-альфа, ифосфамид, IL-11, IL-2, иматиниба мезилат, имидазола карбоксамид, интерферон альфа, интерферон альфа-2b (конъюгат ПЭГ), интерлейкин-2, интерлейкин-11, Intron A® (интерферон альфа-2b), Iressa®, иринотекан, изотретиноин, иксабепилон, Ixempra™, Kidrolase®, Lanacort®, лапатиниб, L-аспарагиназу, LCR, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейкоеран, Leukine™, лейпролид, лейкокринтин, Leustatin™, липосомальный Ага-С, жидкий Pred®, ломустин, L-PAM, L-сарколизин, Lupron®, депо Lupron®, Matulane®, максидекс, мехлорэтамин, мехлорэтамину гидрохлорид, Medralone®, Medrol®, Megace®, мегестрол, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, месна, Mesnex™, метотрексат, метотрексат натрия, метилпреднизолон, Meticorten®, митомицин, митомицин С, митоксантрон, М-Prednisol®, МТС, МТХ, Mustargen®, мустин, Mutamycin®, Myleran®, Mylocel™, Mylotarg®, Navelbine®, неларабин, Neosar®, Neulasta™, Neumega®, Neupogen®, Nexavar®, Nilandron®, нилотиниб, нилутамид, Nipent®, азотистый иприт, Novaldex®, Novantrone®, Nplate, октреотид, октреотида ацетат, офатумумаб, Oncospar®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™, опрелвекин, Orapred®, Orasone®, оксалиплатин, паклитаксел, паклитаксел, связанный с белком, памидронат, панитумумаб, Panretin®, Paraplatin®, пазопаниб, PEDIAPRED®, ПЭГ-интерферон, пегаспаргазу, пегфилграстим, PEG-INTRON™, ПЭГ-L-аспарагиназу, пеметрексед, пентостатин, фенилаланин-иприт, Platinol®, Platinol-AQ®, преднизолон, преднизон, Prelone®, прокарбазин, PROCRT®, Proleukin®, пролифероспан 20 с кармустиновым имплантатом, Purinethol®, ралоксифен, Revlimid®, Rheumatrex®, Rituxan®, ритуксимаб, Roferon-A® (интерферон альфа-2a), ромиплостим, Rubex®, рубидомицина гидрохлорид, Sandostatin®, Sandostatin LAR®, сарграмостим, Solu-Cortef®, Solu-Medrol®, сорафениб, SPRYCEL™, STI-571, стрептозоцин, SU11248, сунитиниб, Sutent®, тамоксифен, Tarceva®, Targretin®, Tassigna®, Taxol®, Taxotere®, Temodar®, темозоломид, темсиролиму, тенипозид, TESPA, талидомид, Thalomid®, TheraCys®, тиогуанин, Thioguanine® в таблетках, тиофосфамид, Thioplex®, тиотепа, TICE®, Toposar®, топотекан, торемифен, Torisel®, тоситумомаб, трастузумаб, Treanda®, третиноин, Trexall™, Trisenox®, TSPA, TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoid®, Viadur™, Vidaza®, винбластин, винбластин сульфат, Vincasar Pfs®, винкринтин, винорелбин, винорелбина тартрат, VLB, VM-26, вориностат, вотринт, VP-16, Vumon®, Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoladex®, золедоновую кислоту, золинза, Zometa® или комбинации любых приведенных выше средств.

В конкретных вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно вводить совместно с бигуанидом, выбранным из метформина, феноформина или буформина, пациенту, нуждающемуся в этом. В конкретных вариантах реализации пациент, которому вводят комбинацию соединения согласно настоящему изобретению и бигуанида, страдает от рака, ожирения, заболевания печени диабета или двух или более приведенных выше заболеваний.

В конкретных вариантах реализации совместно с соединениями согласно настоящему изобретению можно вводить комбинацию 2 или более терапевтических агентов. В конкретных вариантах реализации совместно с соединениями согласно настоящему изобретению можно вводить комбинацию 3 или более терапевтических агентов.

Другие примеры агентов, с которыми можно объединять ингибиторы согласно настоящему изобретению, включают без ограничений: витамины и пищевые добавки, вакцины против рака, средства лечения нейтропении (например, Г-КСФ, филграстим, ленограстим), средства лечения тромбоцитопении (например, переливание крови, эритропоэтин), ингибиторы PI3 киназы (PI3K), ингибиторы MEK, активаторы АМПК, ингибиторы PCSK9, ингибиторы участка SREBP-1 протеазы, ингибиторы HMG CoA-редуктазы, противорвотные средства (например, антагонисты рецептора 5-HT<sub>3</sub>, антагонисты дофамина, антагонисты рецептора NK1, антагонисты гистаминовых рецепторов, каннабиноиды, бензодиазепины или антихолинергические средства), средства лечения болезни Альцгеймера, такие как Aricept® и Exelon®; средства лечения болезни Паркинсона, такие как L-DOPA/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромкриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; агенты для лечения рассеянного склероза (MS), такие как бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), Сорахоне® и митоксантрон; средства лечения астмы, такие как албутерол и Singulair®; агенты для лечения шизофрении, такие как zipрекса, rispердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы ФНО-альфа, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодуляторы или иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолята мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфазалазин; нейротропные факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и агенты против болезни Паркинсона; агенты для лечения сердечно-

сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы АСЕ, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины, фибраты, ингибиторы всасывания холестерина, агенты, способствующие выведению желчных кислот и ниацин; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения нарушений крови, такие как кортикостероиды, агенты против лейкемии и факторы роста; агенты для лечения нарушений иммунодефицита, такие как гамма-глобулин; и противодиабетические агенты, такие как бигуаниды (метформин, фенформин, буформин), тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон, троглитазон), сульфонилмочевины (толбутамид, ацетогексамид, толазамид, хлорпропамид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид), меглитиниды (репаглинид, натеглинид), ингибиторы альфа-глюкозидазы (миглитол, акарбоза), инкретиномиметики (эксенатид, лираглутид, таспоглутид), аналоги желудочных ингибиторных пептидов, ингибиторы DPP-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин), аналоги амилина (прамлинтид) и инсулин и аналоги инсулина.

В конкретных вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению или содержащую их фармацевтическую композицию вводят в комбинации с нечувствительными агентами, моноклональным или поликлональным антителом или терапевтическими средствами миРНК.

Указанные дополнительные агенты можно вводить отдельно от композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, в качестве части схемы введения нескольких доз. В качестве альтернативы указанные агенты можно вводить в одной лекарственной форме, в смеси с соединением согласно настоящему изобретению в виде одной композиции. В случае схемы введения нескольких доз два активных ингредиента можно вводить одновременно, последовательно или с интервалом относительно друг друга, как правило, с интервалом не более 5 ч относительно друг друга.

Используемый в настоящем описании термин "комбинация", "объединенный" и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов согласно настоящему изобретению. Например, соединение согласно настоящему изобретению можно вводить совместно с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных стандартных лекарственных формах или совместно в единой стандартной лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единая стандартная лекарственная форма, содержащая соединение формулы III или соединение формулы IV, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или наполнитель.

Количество соединения согласно настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента (в композициях, содержащих дополнительный терапевтический агент, описанных выше), которое можно объединять с веществами-носителями для получения единой лекарственной формы, может быть различным и зависит от хозяина, подвергающегося лечению, и конкретного способа введения. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению следует получать таким образом, чтобы можно было вводить дозировку 0,01-100 мг/кг массы тела/день соединения согласно настоящему изобретению.

В указанных композициях, содержащих дополнительный терапевтический агент, указанный дополнительный терапевтический агент и соединение согласно настоящему изобретению могут иметь синергическое действие. Таким образом, количество дополнительного терапевтического агента в указанных композициях может быть ниже количества, требуемого при монотерапии с применением исключительно указанного терапевтического агента. В указанных композициях дополнительный терапевтический агент можно вводить в дозировке 0,01-100 мкг/кг массы тела/день.

Количество дополнительного терапевтического агента в композициях согласно настоящему изобретению не превышает количество, которое обычно вводят в виде композиции, содержащей указанный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в композициях, предложенных в настоящем изобретении, находится в диапазоне от примерно 50 до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей указанный агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

Изобретение дополнительно относится к композиции для сельскохозяйственного применения, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы III или формулы IV, такое как определено выше, или его сельскохозяйственно приемлемую соль и жидкий или твердый носитель. Подходящие носители, а также вспомогательные добавки и дополнительные активные соединения, которые также могут содержаться в композиции согласно настоящему изобретению, определены ниже.

Подходящие "сельскохозяйственно приемлемые соли" включают, но не ограничиваются ими, соли катионов или соли присоединения кислот, где катионы и анионы, соответственно, не оказывают отрицательного воздействия на фунгицидное действие соединений формулы III или формулы IV. Таким образом, подходящими катионами, в частности являются ионы щелочных металлов, предпочтительно натрия и калия, щелочноземельных металлов, предпочтительно кальция, магния и бария, и переходных металлов, предпочтительно марганца, меди, цинка и железа, а также ион аммония, который при желании может содержать от одного до четырех C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильных заместителей и/или фенильный или бензильный заместитель, предпочтительно ион диизопропиламмония, тетраметиламмония, тетрабутиламмония, триметилбензиламмония. Дополнительные сельскохозяйственно приемлемые соли включают ионы фосфония, ионы сульфония, предпочтительно три(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)сульфония, и ионы сульфоксония, предпочти-

тельно три(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)сульфоксония. Анионы подходящих солей присоединения кислот, главным образом, представляют собой хлорид, бромид, фторид, гидросульфат, сульфат, дигидрофосфат, гидрофосфат, фосфат, нитрат, бикарбонат, карбонат, гексафторсиликат, гексафторфосфат, бензоат, а также анионы C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкановых кислот, предпочтительно формиат, ацетат, пропионат и бутират. Указанные сельскохозяйственно приемлемые соли присоединения кислот можно получать путем взаимодействия соединений формулы III или формулы IV, содержащих основную ионизируемую группу, с кислотой, содержащей соответствующий анион, предпочтительно с хлороводородной кислотой, бромоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой или азотной кислотой.

Соединения формулы III или формулы IV и композиции согласно настоящему изобретению, соответственно, являются подходящими фунгицидами. Их отличает исключительная эффективность в отношении широкого спектра фитопатогенных грибов, включая грибки, передающиеся через почву, в частности полученные из классов плазмодиофоромицетов, пероноспоромицетов (или оомицетов), хитридиомицетов, зигомицетов, аскомицетов, базидиомицетов и дейтеромицетов (или несовершенных грибов). Некоторые обладают системной эффективностью, и их можно применять для защиты культур в качестве листовых фунгицидов, фунгицидов для обеззараживания семян и почвенных фунгицидов. Кроме того, они подходят для борьбы с вредными грибами, которые существуют в том числе в стеблях и корнях растений.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы III или формулы IV и композиции согласно настоящему изобретению особенно важны для борьбы с фитопатогенными грибами на различных культурных растениях, таких как злаковые, например, пшеница, рожь, ячмень, тритикале, овес или рис; свекла, например, сахарная свекла или кормовая свекла; фрукты, такие как семечковые плоды, косточковые плоды или ягоды, например, яблоки, груши, сливы, персики, миндаль, вишня, клубника, малина, ежевика или крыжовник; бобовые растения, такие как чечевица, горох, люцерна или соя; масличные растения, такие как рапс, горчица, маслины, подсолнечник, кокос, какао, клещевина, масличные пальмы, земляные орехи или соя; тыквенные, такие как тыквы, огурец или арбузы; волокнистые растения, такие как хлопок, лен, пенька или джут; цитрусовые, такие как апельсины, лимоны, грейпфруты или мандарины; овощи, такие как шпинат, салат, спаржа, капуста, морковь, лук, томаты, картофель, тыквенные или паприка; лавровые культуры, такие как авокадо, коричное дерево или камфора; энергетические и сырьевые культуры, такие как кукуруза, соя, рапс, сахарный тростник или масличная пальма; кукуруза; табак; орехи; кофе; чай; бананы; виноград (столовый виноград и виноград, идущий на производство сока и вин); хмель; дерн; природные каучуконосы или декоративные или лесопромышленные растения, такие как цветы, кустарники, лиственные деревья или вечнозеленые деревья, например, хвойные; а также на материале для размножения растений, таком как семена, и на урожае указанных растений.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы III или формулы IV и содержащие их композиции, соответственно, применяют для борьбы с несколькими грибами на полевых культурах, таких как картофель, сахарная свекла, табак, пшеница, рожь, ячмень, овес, рис, кукуруза, хлопок, соя, рапс, бобовые, подсолнечник, кофе или сахарный тростник; фруктах; винограде; декоративных растениях; или овощах, таких как огурцы, томаты, бобы или тыквы.

Следует понимать, что термин "материал для размножения растений" обозначает все генеративные части растения, такие как семена, и вегетативные части растения, такие как черенки и клубни (например, картофеля), которые можно использовать для размножения растения. Указанные части включают семена, корни, плоды, клубни, луковички, ризомы, поросль, отростки и иные части растений, включая сеянцы и молодые побеги, которые необходимо пересаживать после проращивания или после всхода из почвы. Указанные молодые побеги также мощно защищать после пересадки путем полной или частичной обработки посредством погружения или выливания.

В некоторых вариантах реализации обработку материала для размножения растений с использованием соединений формулы III или формулы IV и содержащих их композиций, соответственно, применяют для борьбы с несколькими грибами на злаковых культурах, таких как пшеница, рожь, ячмень или овес; рисе, кукурузе, хлопке и сое.

Следует понимать, что термин "культурные растения" включает растения, модифицированные путем скрещивания, мутагенеза или генной инженерии, включая, но не ограничиваясь ими, сельскохозяйственные генномодифицированные продукты, уже реализуемые на рынке или находящиеся в разработке. Генетически модифицированные растения представляют собой растения, генетический материал которых был модифицирован посредством использования технологии рекомбинантных ДНК, и которые в естественных условиях невозможно получить путем видового скрещивания, мутации или естественной рекомбинации. Как правило, для улучшения определенных свойств растения в генетический материал генетически модифицированного растения включают один или более генов. Указанные генетические модификации также включают, но не ограничиваются ими, направленную посттрансляционную модификацию белка(ов), олиго-или полипептидов, например, путем гликозилирования или добавления полимеров, таких как пренилированные, ацетилированные или фарнезилированные фрагменты или фрагменты ПЭГ.

Растения, модифицированные путем скрещивания, мутагенеза или генной инженерии, например,

могут быть наделены устойчивостью к конкретным классам гербицидов, таких как ингибиторы гидроксифенилпируватдиоксигеназы (HPPD); ингибиторы ацетолактатсинтазы (ALS), такие как сульфонилмочевины (см., например, патент США № 6222100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) или имидазолиноны (см., например, патент США № 6222100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/002526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/014357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); ингибиторы енолпирувилшикимат-3-фосфатсинтазы (EPSPS), такие как глифозат (см., например, WO 92/00377); ингибиторы глутаминсинтазы (GS), такие как глюфозинат (см., например, Европейский патент EP-A 242236, EP-A 242246) или оксиниловые гербициды (см., например, патент США № 5559024), в результате проведения традиционных способов скрещивания или генной инженерии. Некоторые культурные растения наделены устойчивостью к гербицидам при помощи традиционных способов скрещивания (мутагенеза), например, сурепица Clearfield® (Canola, BASF SE, Germany) устойчива к имидазолинонам, например, к имазамоксу. Способы генной инженерии используют для наделения культурных растений, таких как соя, хлопок, кукуруза, свекла и рапс, устойчивостью к гербицидам, таким как глифозат и глюфозинат, некоторые из которых коммерчески доступны под торговыми марками RoundupReady® (устойчива к глифозату, Monsanto, U.S.A.) и LibertyLink® (устойчива к глюфозинату, Bayer CropScience, Germany).

Кроме того, охвачены растения, которые в результате применения технологии рекомбинантных ДНК, получают способность синтезировать один или более инсектицидных белков, особенно известных белков бактерий рода *Bacillus*, в частности *Bacillus thuringiensis*, такие как 5-эндотоксины, например, CryIa(b), CryIa(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIa(b), CryIIIa, CryIIIb(bi) или CryIc; растительных инсектицидных белков (VIP), например, VIP1, VIP2, VIP3 или VIP3A; инсектицидных белков бактерий, колонизирующих нематод, например, *Photorhabdus* spp. или *Xenorhabdus* spp.; токсинов, вырабатываемых животными, например, токсины скорпионов, токсины паукообразных, токсины ос или иные нейротоксины специфического действия в отношении насекомых; токсинов, вырабатываемых грибами, таких как токсины стрептомицетов, растительных лектинов, таких как лектины гороха или ячменя; агглютининов; ингибиторов протеиназы, таких как ингибиторы трипсина, ингибиторы серинпротеазы, пататина, цистатина или ингибиторов папаина; белков, деактивирующих рибосомы (RIP), таких как рицин, кукурузный RIP, абрин, лuffфин, сапорин или бридин; ферментов метаболизма стероидов, таких как 3-гидроксистероидоксидаза, экидистероид-IDP-гликозилтрансфераза, холестериноксидазы, ингибиторы экидизона или HMG-CoA-редуктазы; блокаторов ионных каналов, таких как блокаторы натриевых или кальциевых каналов; эстеразы ювенильных гормонов; рецепторов диуретических гормонов (геликокининовых рецепторов); стилибенсинтазы, бибензилсинтазы, хитиназы или глюканазы. Следует понимать, что в рамках настоящего изобретения указанные инсектицидные белки или токсины также могут быть определены как претоксины, гибридные белки, процессированные или модифицированные иным образом белки. Гибридные белки характеризуются новой комбинацией белковых доменов (см., например, WO 02/015701). Дополнительные примеры указанных токсинов или генетических модифицированных растений, способных синтезировать указанные токсины, описаны, например, в Европейском патенте № EP-A 374753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427529, EP-A 451878, WO 03/18810 и WO 03/52073. Способы разведения указанных генетически модифицированных растений в целом известны специалистам в данной области техники и описаны, например, в публикациях, указанных выше. Указанные инсектицидные белки, содержащиеся в генетически модифицированных растениях, наделают растения, вырабатывающие указанные белки, устойчивостью к сельскохозяйственным вредителям всех таксономических групп членистоногих, в частности жуков (Coleoptera), двукрылых насекомых (Diptera) и моли (Lepidoptera), и нематод (Nematoda). Генетически модифицированные растения, способные синтезировать один или более инсектицидных белков, например, описаны в публикациях, указанных выше, а некоторые из них являются коммерчески доступными, например, YieldGard® (сорта кукурузы, вырабатывающие токсин CryIAb), YieldGard® Plus (сорта кукурузы, вырабатывающие токсины CryI Ab и Cry3Bb1), Starlink® (сорта кукурузы, вырабатывающие токсин Cry9c), Herculex® RW (сорта кукурузы, вырабатывающие Cry34Ab1, Cry35Ab1 и фермент фосфинотрицин-N-ацетилтрансферазу [PAT]); NuCOTN® 33B (сорта хлопка, вырабатывающие токсин CryI Ac), Bollgard® I (сорта хлопка, вырабатывающие токсин CryIAc), Bollgard® II (сорта хлопка, вырабатывающие токсины CryIAc и Cry2Ab2); VIPCOT® (сорта хлопка, вырабатывающие VIP-токсин); NewLeaf® (сорта картофеля, вырабатывающие токсин Cry3A); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, BiteGard®, Protecta®, Bt 1 I (например, Agrisure® CB) и Bt176 производства Syngenta Seeds SAS, France, (сорта кукурузы, вырабатывающие токсин CryIAb и фермент PAT), MIR604 производства Syngenta Seeds SAS, France (сорта кукурузы, вырабатывающие модифицированную форму токсина Cry3AA, см. WO 03/018810), MON 863 производства Monsanto Europe S.A., Belgium (сорта кукурузы, вырабатывающие токсин Cry3ABb), IPC 531 производства Monsanto Europe S.A., Belgium (сорта хлопка, вырабатывающие модифицированную форму токсина CryIAc) и 1507 производства Pioneer Overseas Corporation, Belgium (сорта кукурузы, вырабатывающие токсин CryI F и фермент PAT).

Кроме того, охвачены соединения, которые в результате использования технологии рекомбинантных ДНК, получают способность синтезировать один или более белков для повышения резистентности или устойчивости указанных растений к бактериальным, вирусным или грибковым патогенам. Примерами указанных белков являются так называемые "белки, связанные с патогенозом" (PR белки, см., например, Европейский патент № EP-A 392225), гены, устойчивые к заболеваниям растений (например, в сортах картофеля, которые экспрессируют устойчивые гены, обладающие действием в отношении вредителя фитотторы, полученных из мексиканского дикого картофеля *Solatum bulbocastanum*), или T4-лизоцим (например, в сортах картофеля, способных синтезировать указанные белки, с повышенной резистентностью к бактериям, таким как *Erwinia amylovora*). Способы разведения указанных генетически модифицированных растений в целом известны специалистам в данной области техники и описаны, например, в публикациях, указанных выше.

Кроме того, охвачены растения, которые в результате использования технологии рекомбинантных ДНК, получают способность синтезировать один или более белков для повышения продуктивности (например, получения биомассы, урожайности, содержания крахмала, содержания масла или содержания белков), устойчивости к засухе, минерализации или иным ограничивающим рост факторам окружающей среды или устойчивости к вредителям и грибковым, бактериальным и вирусным патогенам указанных растений.

Кроме того, охвачены растения, которые в результате использования технологии рекомбинантных ДНК, содержат модифицированное количество веществ или новые вещества в частности для улучшения питательных свойств для употребления человеком или животным, например, масличные культуры, которые вырабатывают улучшающие общее состояние здоровья длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты или ненасыщенные омега-9 жирные кислоты (например, рапс Nexera®, DOW Agro Sciences, Canada).

Кроме того, охвачены растения, которые в результате использования технологии рекомбинантных ДНК, содержат модифицированное количество веществ или новые вещества в частности для улучшения производства сырья, например, картофель, который вырабатывает повышенное количество амилопектина (например, картофель Amflora®, BASF SE, Germany).

Соединения формулы III или формулы IV и содержащие их композиции, соответственно, особенно подходят для борьбы со следующими заболеваниями растений: *Albugo* spp. (белая ржавчина) на декоративных растениях, овощах (например, *A. Candida*) и подсолнечнике (например, *A. tragopogonis*); *Alternaria* spp. (альтернариоз листьев) на овощах, рапсе, (*A. brassicola* или *brassicae*), сахарной свекле (*A. tenuis*), фруктах, рисе, сое, картофеле (например, *A. solani* или *A. alternata*), томатах (например, *A. solani* или *A. alternata*) и пшенице; *Aphanomyces* spp. на сахарной свекле и овощах; *Ascochyta* spp. на злаковых и овощах, например, *A. tritici* (антракноз) на пшенице и *A. hordei* на ячмене; *Bipolaris* и *Drechslera* spp. (телеоморфы: *Cochliobolus* spp.), например, южная пятнистость листьев (*D. maydis*) или северная пятнистость листьев (*B. zeicola*) на кукурузе, например, гельминтоспориоз (*B. sorokiniana*) на злаковых и, например, *B. oryzae* на рисе и дерне; *Blumeria* (ранее *Erysiphe*) *graminis* (настоящая мучнистая роса) на злаковых (например, на пшенице или ячмене); *Botrytis cinerea* (телеоморфы: *Botryotinia fuckeliana*: серая плесень) на фруктах и ягодах (например, на клубнике), овощах (например, на салате, моркови, сельдерее и капусте), рапсе, цветах, винограде, лесопромышленных растениях и пшенице; *Bremia lactucae* (ложная мучнистая роса) на салате; *Scratocystis* (или *Ophiostoma*) spp. (гниль или увядание) на широколиственных деревьях и вечнозеленых деревьях, например, *S. ulmi* (голландская болезнь вязов) на вязах; *Sergospora* spp. (церкоспороз) на кукурузе (например, серая пятнистость: *S. zeamaydis*), рисе, сахарной свекле (например, *S. beticola*), сахарном тростнике, овощах, кофе, сое (например, *S. sojae* или *S. kikuchii*) и рисе; *Cladosporium* spp. на томатах (например, *S. fulvum*: листовая плесень) и злаковых, например, *S. herbarum* (черный колос) на пшенице; *Claviceps purpurea* (спорынья) на злаковых; *Cochliobolus* (анаморф: гельминтоспориоз *Bipolaris*) spp. (пятнистость) на кукурузе (*S. carbonum*), злаковых (например, *S. sativus*, анаморф: *B. sorokiniana*) и рисе (например, *S. miyabeanus*, анаморф: *H. oryzae*); *Colletotrichum* (телеоморф: *Glomerella*) spp. (антракноз) на хлопке (например, *S. gossypii*), кукурузе (например, *S. graminicola*: антракнозная стеблевая гниль), ягодах, картофеле (например, *S. coccodes*: точечная гниль), бобов (например, *S. lindemuthianum*) и сои (например, *S. truncatum* или *S. gloeosporioides*); *Corticium* spp., например, *C. sasakii* (увядание влагища) на рисе; *Corynespora cassiicola* (пятнистость) на сое и декоративных растениях; *Cyclospora* spp., например, *C. oleaginum* на оливковых деревьях; *Cylindrocarpum* spp. (например, некроз плодовых деревьев или отмирание молодых виноградных лоз, телеоморф: *Nectria* или *Neonectria* spp.) на плодовых деревьях, винограде (например, *C. liriodendri*, телеоморф: *Neonectria liriodendri*, черная ножка) и декоративных растениях; *Dematophora* (телеоморф: *Rosellinia*) *necatrix* (корневая и стеблевая гниль) на сое; *Diaporthe* spp., например, *D. phaseolorum* (вымокание) на сое; *Drechslera* (син. *Helminthosporium*, телеоморф: *Puccinophora*) spp. на кукурузе, злаковых, таких как ячмень (например, *D. teres*, сетчатая пятнистость) и пшенице (например, *D. tritici-repentis*: коричневая пятнистость), рисе и дерне; *Esca* (отмирание, усыхание) на винограде, вызванное *Formitiporia* (син. *Phellinus*) *punctata*, *F. mediterranea*, *Phaeoconiella chlamydospora* (ранее *Phaeoacremonium chlamydosporum*), *Phaeoacremonium aleophilum* и/или *Botryosphaeria obtusa*; *Elsinoe* spp. на семечковых плодах (*E. pyri*), ягодах (*E. veneta*: ан-

тракноз) и винограде (*E. ampelina*: антракноз); *Entyloma ogyzae* (головня листьев) на рисе; *Ericossum* spp. (черная плесень) на пшенице; *Erysiphe* spp. (настоящая мучнистая роса) на сахарной свекле (*E. betae*), овощах (например, *E. pisi*), таких как тыквенные (например, *E. cichoracearum*), капусте, рапсе (например, *E. cruciferae*); *Eutypa lata* (некроз или отмирание *Eutypa*, анаморф: *Cytosporina lata*, син. *Libertella blepharis*) на плодовых деревьях, винограде и декоративных деревьях; *Exserohilum* (син. *Helminthosporium*) spp. на кукурузе (например, *E. turcicum*); *Fusarium* (телеоморф: *Gibberella*) spp. (увядание, корневая или стеблевая гниль) на различных растениях, такие как *F. graminearum* или *F. culmorum* (корневая гниль, парша или гниль колосьев) на злаковых (например, на пшенице или ячмене), *F. oxysporum* на томатах, *F. solani* на сое и *F. Verticillioides* на кукурузе; *Gaeumannomyces graminis* (выпревание) на злаковых (например, на пшенице или ячмене) и кукурузе; *Gibberella* spp. на злаковых (например, *G. zeae*) и рисе (например, *G. fujikuroi*: болезнь Баканае); *Glomerella cingulata* на винограде, семечковых плодах и других растениях и *G. gossypii* на хлопке; комплекса окрашивания зерен риса; *Guignardia bidwellii* (черная гниль) на винограде; *Gymnosporangium* spp. на растениях семейства роз и можжевельниках, например, *G. sabinae* (ржавчина) на грушах; *Helminthosporium* spp. (син. *Drechslera*, телеоморф: *Cochliobolus*) на кукурузе, злаковых и рисе; *Nemileia* spp., например, *N. vastatrix* (ржавчина кофейных листьев) на кофе; *Isariopsis clavispora* (син. *Cladosporium vitis*) на винограде; *Macrophomina phaseolina* (син. *phaseoli*) (корневая и стеблевая гниль) на сое и хлопке; *Microdochium* (син. *Fusarium*) *nivale* (розовая снежная плесень) на злаковых (например, на пшенице или ячмене); *Microsphaera diffusa* (настоящая мучнистая роса) на сое; *Monilinia* spp., например, *M. laxa*, *M. fructicola* и *M. fructigena* (увядание цветов и побегов, коричневая гниль) на косточковых плодах и других растениях семейства роз; *Mycosphaerella* spp. на злаковых, бананах, ягодах и земляных орехах, такие как, например, *M. graminicola* (анаморф: *Septoria tritici*, *Septoria blotch*) на пшенице или *M. fijiensis* (черная сигатока) на бананах; *Peronospora* spp. (ложная мучнистая роса) на капусте (например, *P. brassicae*), рапсе (например, *P. parasitica*), луке (например, *P. destructor*), табаке (*P. tabacina*) и сое (например, *P. manshurica*); *Phakopsora pachyrhizi* и *P. meibomia* (соевая ржавчина) на сое; *Phialophora* spp., например, на винограде (например, *P. tracheiphila* и *P. tetraspora*) и сое (например, *P. gregata*: стеблевая гниль); *Phoma lingam* (корневая и стеблевая гниль) на рапсе и капусте и *P. betae* (корневая гниль, пятнистость и вымокание) на сахарной свекле; *Phomopsis* spp. на подсолнечнике, винограде (например, *P. viticola*: сеп и пятнистость) и сое (например, стеблевая гниль: *P. phaseoli*, телеоморф: *Diaporthe phaseolorum*); *Physoderma maydis* (коричневая гниль) на кукурузе; *Phytophthora* spp. (увядание, корневая, листовая, плодовая и стеблевая гниль) на различных растениях, таких как паприка и тыквенные (например, *P. capsici*), сое (например, *P. megasperma*, син. *P. sojae*), картофеле и томатах (например, *P. infestans*: картофельная гниль) и широколистных деревьях (например, *P. ramorum*: внезапная гибель дубов); *Plasmiodiophora brassicae* (кила) на капусте, рапсе, редисе и других растениях; *Plasmopara* spp., например, *P. viticola* (ложная мучнистая роса винограда) на винограде и *P. halstedii* на подсолнечнике; *Podosphaera* spp. (настоящая мучнистая роса) на растениях семейства роз, хмеле, семечковых плодах и ягодах, например, *P. leucotricha* на яблоках; *Polymyxa* spp., например, на злаковых, таких как ячмень и пшеница (*P. graminis*) и сахарной свекле (*P. betae*) и переносящихся ими вирусных заболеваний; *Pseudocercospora heparichoides* (глазковая пятнистость, телеоморф: *Tapesia yallundae*) на злаковых, например, на пшенице или ячмене; *Pseudoperonospora* (ложная мучнистая роса) на различных растениях, например, *P. cubensis* на тыквенных или *P. humili* на хмеле; *Pseudopeziza tracheiphila* (краснуха листьев винограда или "rot-brenner", анаморф: *Phialophora*) на винограде; *Puccinia* spp. (ржавчина) на различных растениях, например, *P. triticea* (коричневая или листовая ржавчина), *P. striiformis* (бурая или желтая ржавчина), *P. hordei* (карликовая ржавчина), *P. graminis* (стеблевая или черная ржавчина) или *P. recondita* (коричневая или листовая ржавчина) на злаковых, таких как, например, пшеница, ячмень или рожь, и спарже (например, *P. asparagi*); *Pycnopora* (анаморф: *Drechslera*) *triticea* (коричневая пятнистость) на пшенице или *P. feres* (сетчатая пятнистость) на ячмене; *Pyricularia* spp., например, *P. ogyzae* (телеоморф: *Magnaporthe grisea*, пирикулярриоз риса) на рисе и *P. grisea* на дерне и злаковых; *Pythium* spp. (вымокание) на дерне, рисе, кукурузе, пшенице, хлопке, рапсе, подсолнечнике, сое, сахарной свекле, овощах и различных других растениях (например, *P. ultimum* или *P. arhanidermatum*); *Ramularia* spp., например, *R. collopygni* (пятнистость рамулария, физиологическая пятнистость) на ячмене и *R. beticola* на сахарной свекле; *Rhizoctonia* spp. на хлопке, рисе, картофеле, дерне, кукурузе, рапсе, картофеле, сахарной свекле, овощах и различных других растениях, например, *R. solani* (корневая и стеблевая гниль) на сое, *R. solani* (увядание влагалища) на рисе или *R. cerealis* (весеннее увядание ризоктониоз) на пшенице или ячмене; *Rhizopus stolonifer* (черная плесень, мокрая гниль) на клубнике, моркови, капусте, винограде и томатах; *Rhynchosporium secalis* (омертвение) на ячмене, ржи и тритикале; *Sarocladium ogyzae* и *S. attenuatum* (гниль эпидермиса) на рисе; *Sclerotinia* spp. (стеблевая гниль или белая плесень) на овощах и полевых культурах, таких как рапс, подсолнечник (например, *S. sclerotiorum*) и сое (например, *S. rolfsii* или *S. sclerotiorum*); *Septoria* spp. на различных растениях, например, *S. glycines* (коричневая пятнистость) на сое, *S. tritici* (септориозная пятнистость) на пшенице и *S.* (син. *Stagonospora*) *podogum* (стагоноспорозная пятнистость) на злаковых; *Uncinula* (син. *Erysiphe*) песатор (настоящая мучнистая роса, анаморф: *Oidium tuckeri*) на винограде; *Setospora* spp. (листовая пятнистость) на кукурузе (например, *S. turcicum*, син. *Helminthosporium turcicum*) и дерне; *Sphacelotheca* spp. (головня) на кукурузе, (например, *S. miliaria*:

пыльная головня), сорго и сахарном тростнике; *Sphaerotheca fuliginea* (настоящая мучнистая роса) на тыквенных; *Spongospora subterranea* (порошистая парша) на картофеле и переносимых ими вирусных заболеваниях; *Stagonospora* spp. на злаковых, например, *S. nodorum* (стагноспорозная пятнистость, телеоморф: *Leptosphaeria* [син. *Phaeosphaeria*] *nodorum*) на пшенице; *Synchytrium endobioticum* на картофеле (рак картофеля); *Taphrina* spp., например, *T. deformans* (курчавость листьев) на персиках и *T. pruni* (кармашки плодов) на сливе; *Thielaviopsis* spp. (черная корневая гниль) на табаке, семечковых плодах, овощах, сое и хлопке, например, *T. basicola* (син. *Chalara elegans*); *Tilletia* spp. (твердая головня или вонючая головня) злаковых, такие как, например, *T. tritici* (син. *T. caries*, головня пшеницы) и *T. controversa* (карликовая головня) на пшенице; *Typhula incarnata* (серая снежная плесень) на ячмене или пшенице; *Urocystis* spp., например, *U. occulta* (головня стеблей) на ржи; *Uromyces* spp. (ржавчина) на овощах, таких как бобы (например, *U. appendiculatus*, син. *U. phaseoli*) и сахарная свекла (например, *U. betae*); *Ustilago* spp. (пыльная головня) на злаковых (например, *U. nuda* и *U. avenae*), кукурузе (например, *U. maydis*: пузырчатая головня кукурузы) и сахарном тростнике; *Venturia* spp. (парша) на яблоках (например, *V. inaequalis*) и грушах; и *Verticillium* spp. (вилт) на различных растениях, таких как плодовые и декоративные растения, виноград, ягоды, овощи и полевые культуры, например, *V. dahliae* на клубнике, рапсе, картофеле и томатах.

Соединения формулы III или формулы IV и содержащие их композиции, соответственно, также подходят для борьбы с вредными грибами для защиты продуктов или урожая во время хранения и защиты материалов. Следует понимать, что термин "защита материалов" обозначает защиту технических и абиотических материалов, таких как адгезивы, клеи, древесина, бумага и картон, текстильных материалов, кожи, дисперсионных красок, пластиков, смазывающе-охлаждающих материалов, волокон или тканей, от заражения вредителями и разрушения вредными микроорганизмами, такими как грибки и бактерии. Что касается защиты древесины и других материалов, особое внимание уделяют следующим вредным грибкам: аскомицетам, таким как *Ophiostoma* spp., *Ceratocystis* spp., *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma* spp., *Chaetomium* spp., *Hemicoloma* spp., *Petriella* spp., *Trichurus* spp.; базидиомицетам, таким как *Coniophora* spp., *Coriolus* spp., *Gloeophyllum* spp., *Lentinus* spp., *Pleurotus* spp., *Poria* spp., *Serpula* spp. и *Uromyces* spp., дейтеромицетам, таким как *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Penicillium* spp., *Trichorma* spp., *Altmaria* spp., *Paecilomyces* spp., и зигомицетам, таким как *Mucor* spp., а кроме того для защиты продуктов и урожая во время хранения следует обращать внимание на следующие дрожжевые грибы: *Candida* spp. и *Saccharomyces cerevisiae*.

Соединения формулы III или формулы IV и содержащие их композиции, соответственно, можно применять для улучшения жизнеспособности растений. Изобретение также относится к способу улучшения жизнеспособности растения путем обработки растения, материала для его размножения и/или места, где это растение уже выращивают или будут выращивать, эффективным количеством соединений формулы III или формулы IV или содержащих их композиций соответственно.

Следует понимать, что термин "жизнеспособность растений" обозначает состояние растения и/или его продуктов, которое определяется несколькими показателями, рассматриваемыми по отдельности или в комбинации друг с другом, такими как урожайность (например, повышенное количество биомассы и/или повышенное содержание ценных ингредиентов), мощность растений (например, улучшенный рост растений и/или более зеленые листья ("эффект озеленения")), качество (например, улучшенное содержание или состав отдельных ингредиентов) и устойчивость к абиотическому и/или биотическому стрессу. Указанные выше показатели состояния жизнеспособности растения могут быть взаимосвязанными или являться следствиями друг друга.

Соединения формулы III или формулы IV могут присутствовать в различных кристаллических модификациях с различной биологической активностью. Указанные модификации также являются объектами настоящего изобретения.

Соединения формулы III или формулы IV применяют как таковые или в виде композиций для обработки грибков или растений, материалов для размножения растений, таких как семена, почва, поверхности, материалы или помещения, в которых требуется защита от грибкового поражения с применением фунгицидно эффективного количества активных веществ. Применение можно осуществлять до или после инфицирования растений, материалов для размножения растений, таких как семена, почва, поверхности, материалы или помещения, грибами.

Материалы для размножения растения можно обрабатывать соединениями формулы III или формулы IV как таковыми или в виде композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы III или формулы IV, в профилактических целях во время посадки или пересадки или до нее.

Изобретение также относится к агрохимическим композициям, содержащим растворитель или твердый носитель и по меньшей мере одно соединение формулы I, а также к применению для борьбы с вредными грибами.

Агрохимическая композиция содержит фунгицидно эффективное количество соединения. Термин "эффективное количество" обозначает количество композиции или соединения формулы III или формулы IV, которое является достаточным для борьбы с вредными грибами на культурных растениях или для защиты материалов, которое не наносит существенных повреждений обрабатываемым растениям.

Указанное количество может изменяться в широком диапазоне и зависит от ряда факторов, таких как вид грибка, с которыми необходимо бороться, обрабатываемое культурное растение или материал, климатические условия и конкретное применяемое соединение формулы III или формулы IV.

Соединения формулы III или формулы IV и их соли можно переводить в традиционные типы агрохимических композиций, например, в растворы, эмульсии, суспензии, пылевидные композиции, порошки, пасты и гранулы. Тип композиции зависит от конкретной предполагаемой задачи: в каждом случае композиция должна обеспечивать тонкодисперсное и однородное распределение соединения согласно настоящему изобретению.

Примерами типов композиций являются суспензии (SC, OD, FS), эмульгируемые концентраты (EC), эмульсии (EW, EO, ES), пасты, пастилы, смачиваемые порошки или пылевидные композиции (WP, SP, SS, WS, DP, DS) или гранулы (GR, FG, GG, MG), которые могут быть растворимыми или смачиваемыми в воде, а также составы в виде гелей для обработки материалов для размножения растений, таких как семена (GF).

Как правило, применяют композиции различных типов (например, SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF) в разбавленном виде. Композиции следующих типов, таких как DP, DS, GR, FG, GG и MG, как правило, используют в неразбавленном виде.

Композиции получают при помощи известных способов (см. патент США № 3060084, Европейский патент № EP-A 707445 (для жидких концентратов), Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, p. 8-57 и далее, WO 91/13546, патент США № 4172714, патент США № 4144050, патент США № 3920442, патент США № 5180587, патент США № 5232701, патент США № 5208030, патент Великобритании № 2095558, патент США № 3299566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, New York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8th Ed., Blackwell Scientific, Oxford, 1989) и Mollet, H. and Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001)).

Агрохимические композиции также могут содержать вспомогательные добавки, традиционно используемые в агрохимических композициях. Используемые вспомогательные добавки зависят от конкретной применяемой формы и активного вещества соответственно.

Примерами подходящих вспомогательных добавок являются растворители, твердые носители, диспергирующие агенты или эмульгаторы (такие как дополнительные вещества, повышающие растворимость, защитные коллоиды, поверхностно активные вещества и добавки, повышающие адгезию), органические и неорганические загустители, бактерициды, добавки, понижающие температуру замерзания, противовспенивающие агенты, при необходимости красители и агенты, придающие клейкость, или связывающие вещества (например, в составах для обработки семян). Подходящими растворителями являются вода, органические растворители, такие как фракции минерального масла с температурой кипения от средней до высокой, такие как керосин или дизельное масло, кроме того каменноугольное масло и масла растительной или животной природы, алифатические, циклические и ароматические углеводороды, например, толуол, ксилол, парафины, тетрагидронафталин, алкилированные нафталины или их производные, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, бутанол и циклогексанол, гликоли, кетоны, такие как циклогексанон и гамма-бутиролактон, диметиламиды жирных кислот, жирные кислоты и сложные эфиры жирных кислот, а также сильнополярные растворители, например, амины, такие как N-метилпирролидон.

Твердые носители представляют собой минералы, такие как силикаты, силикагели, тальк, каолины, известняк, известь, мел, известковая глина, лесс, глины, доломит, диатомитовая земля, сульфат кальция, сульфат магния, оксид магния, синтетические компоненты грунта, удобрения, такие как, например, сульфат аммония, фосфат аммония, нитрат аммония, мочевины, и продукты растительной природы, такие как мука, полученная из злаков, мука из древесной коры, древесная мука и мука из ореховой скорлупы, порошковая целлюлоза и другие твердые носители.

Подходящими поверхностно активными веществами (вспомогательными веществами, увлажнителями, агентами, придающими клейкость, диспергирующими агентами или эмульгаторами) являются соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и аммония и ароматических сульфокислот, таких как лигнинсульфокислота (типа Borresperse®, Borregard, Norway), фенолсульфокислота, нафталинсульфокислота (типа Morgwet®, Akzo Nobel, U.S.A.), дибутилнафталинсульфокислота (типа Nekal®, BASF, Germany), и жирные кислоты, алкилсульфонаты, алкиларилсульфонаты, алкилсульфаты, сульфаты лаурилового эфира, сульфаты жирных спиртов и сульфатированные гекса-, гепта- и октадеканолы, сульфатированные гликолевые эфиры жирных спиртов, кроме того, продукты конденсации нафталина или нафталинсульфокислоты с фенолом и формальдегидом, полиоксиэтиленоктилфениловый эфир, этоксилированный изооктилфенол, октилфенол, нонилфенол, алкилфенилполигликолевые эфиры, трибутилфенилполигликолевый эфир, тристеарилфенилполигликолевый эфир, алкиларилполиэфиры спиртов, продукты конденсации спиртов и жирных спиртов/этиленоксида, этоксилированное касторовое масло, полиоксиэтиленалкильные эфиры, этоксилированный полиоксипропилен, ацеталь полигликолевого эфира лаурилового спирта, сложные эфиры сорбита, отработанный лигнинсульфит и белки, денатурированные белки,

полисахариды (например, метилцеллюлоза), гидрофобно модифицированные крахмалы, поливиниловые спирты (типа Mowiol®, Clariant, Switzerland), поликарбоксилаты (типа Sokolan®, BASF, Germany), полиалкоксилаты, поливиниламины (типа Lupasol®, BASF, Germany), поливинилпирролидон и их сополимеры.

Примерами загустителей (т.е. соединений, которые обеспечивают модифицированную вязкость композиций, т.е. высокую вязкость в статичных условиях и низкую вязкость при перемешивании) являются полисахариды и органические и неорганические глины, такие как ксантановая камедь (Kelzan®, CP Kelco, U.S.A.), Rhodopol® 23 (Rhodia, France), Veegum® (RT. Vanderbilt, U.S.A.) или Attaclay® (Engelhard Corp., NJ, USA).

Для консервации или стабилизации композиции можно добавлять бактерициды. Примерами подходящих бактерицидов являются бактерициды на основе дихлорофена и гемиформаль бензилового спирта (Proxel® производства ICI или Acticide® RS производства Thor Chemie и Kathon® MK производства Rohm & Haas), а также производные изотиазолинона, такие как алкилизотиазолиноны и бензизотиазолиноны (Acticide® MBS производства Thor Chemie).

Примерами подходящих агентов, понижающих температуру замерзания, являются этиленгликоль, пропиленгликоль, мочевины и глицерин.

Примерами противовспенивающих агентов являются силиконовые эмульсии (такие как, например, Silikon® SRE, Wacker, Germany или Rhodorsil®, Rhodia, France), длинноцепочечные спирты, жирные кислоты, соли жирных кислот, фторорганические соединения и их смеси.

Подходящими красителями являются пигменты с низкой растворимостью в воде и водорастворимые красители. Следует отметить следующие примеры и их условные обозначения: родамин В, С.І. пигмент красный 112, С.І. растворитель красный 1, пигмент синий 15:4, пигмент синий 15:3, пигмент синий 15:2, пигмент синий 15:1, пигмент синий 80, пигмент желтый 1, пигмент желтый 13, пигмент красный 112, пигмент красный 48:2, пигмент красный 48:1, пигмент красный 57:1, пигмент красный 53:1, пигмент оранжевый 43, пигмент оранжевый 34, пигмент оранжевый 5, пигмент зеленый 36, пигмент зеленый 7, пигмент белый 6, пигмент коричневый 25, основной фиолетовый 10, основной фиолетовый 49, кислотный красный 51, кислотный красный 52, кислотный красный 14, кислотный синий 9, кислотный желтый 23, основной красный 10, основной красный 108.

Примерами веществ, придающих клейкость, или связующих веществ являются поливинилпирролидоны, поливинилацетаты, поливиниловые спирты и простые эфиры целлюлозы (Tylose®, Shin-Etsu, Japan).

Порошки, материалы для разбрасывания и пылевидные материалы можно получать путем смешения и одновременного измельчения соединений формулы III или формулы IV и при необходимости других активных веществ по меньшей мере с одним твердым носителем.

Гранулы, например, гранулы, покрытые оболочкой, пропитанные гранулы и гомогенные гранулы, можно получать путем связывания активных веществ с твердыми носителями. Примерами твердых носителей являются минералы, такие как силикагели, силикаты, тальк, каолин, глины Attaclay, известняк, известь, мел, известковая глина, лесс, глина, доломит, диатомитовая земля, сульфат кальция, сульфат магния, оксид магния, синтетические компоненты почв, удобрения, такие как сульфат аммония, фосфат аммония, нитрат аммония, мочевины, и продукты растительной природы, такие как мука, полученная из злаков, мука из древесной коры, древесная мука и мука из ореховой скорлупы, порошковая целлюлоза и другие твердые носители.

Примеры типов композиций включают, но не ограничиваются ими.

1. Композиции для разбавления водой: i) водорастворимые концентраты (SL, LS): 10 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению растворяют в 90 частях по массе воды или водорастворимого растворителя. В качестве альтернативы добавляют увлажнители или другие вспомогательные добавки. Активное вещество растворяется при разбавлении водой. Таким образом получают композицию, содержащую 10% по массе активного вещества, ii) диспергируемые концентраты (DC): 20 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению растворяют в 70 частях по массе циклогексана с добавлением 10 частей по массе диспергирующего агента, например, поливинилпирролидона. Разбавление водой приводит к образованию дисперсии. Содержание активного вещества составляет 20% по массе, iii) эмульгируемые концентраты (EC): 15 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению растворяют в 75 частях по массе ксилола с добавлением додецилбензолсульфоната кальция и этоксилата касторового масла (по 5 частей по массе каждого вещества). Разбавление водой приводит к образованию эмульсии. Содержание активного вещества в композиции составляет 15% по массе, iv) эмульсии (EW, EO, ES): 25 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению растворяют в 35 частях по массе ксилола с добавлением додецилбензолсульфоната кальция и этоксилата касторового масла (по 5 частей по массе каждого вещества). Полученную смесь вводят в 30 частей по массе воды с использованием эмульгирующего устройства (Ultraturax) и превращают в гомогенную эмульсию. Разбавление водой приводит к образованию эмульсии. Содержание активного вещества в

композиции составляет 25% по массе, v) суспензии (SC, OD, FS): в перемешиваемой шаровой мельнице измельчают 20 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению, добавляют 10 частей по массе диспергирующих агентов и увлажняющих агентов и 70 частей по массе воды или органического растворителя с получением тонкодисперсной суспензии активного вещества. Разбавление водой приводит к образованию стабильной суспензии активного вещества. Содержание активного вещества в композиции составляет 20% по массе, vi) диспергируемые в воде гранулы и водорастворимые гранулы (WG, SG): 50 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению тонко измельчают с добавлением 50 частей по массе диспергирующих агентов и увлажнителей, получая с использованием технических устройств (например, экструдера, градирни с разбрызгивающим устройством, псевдоожиженного слоя) диспергируемые в воде или водорастворимые гранулы. Разбавление водой приводит к образованию стабильной дисперсии или раствора активного вещества. Содержание активного вещества в композиции составляет 50% по массе, vii) Диспергируемые в воде порошки и водорастворимые порошки (WP, SP, SS, WS): 75 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению измельчают в роторно-статорной мельнице, добавляя 25 частей по массе диспергирующих агентов, увлажнителей и силикагеля. Разбавление водой приводит к образованию стабильной дисперсии или раствора активного вещества. Содержание активного вещества в композиции составляет 75% по массе, viii) гель (GF): в перемешиваемой шаровой мельнице 20 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению измельчают, добавляя 10 частей по массе диспергирующих агентов, 1 часть по массе гелеобразующего агента и 70 частей по массе воды или органического растворителя, с получением тонкодисперсной суспензии активного вещества. Разбавление водой приводит к образованию стабильной суспензии активного вещества, где композиция содержит 20% (мас./мас.) активного вещества.

2. Композиции, применяемые в неразбавленном виде: ix) пылевидные порошки (DP, DS): 5 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению тонко измельчают и тщательно смешивают с 95 частями по массе тонкоизмельченного каолина. Это приводит к получению пылевидной композиции, содержащей 5% по массе активного вещества, x) гранулы (GR, FG, GG, MG): 0,5 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению тонко измельчают и объединяют с 99,5 частями по массе носителей. Известными в настоящее время способами являются экструзия, сушка распылением или использование псевдоожиженного слоя. Это приводит к получению гранул, содержащих 0,5% по массе активного вещества, которые можно применять в неразбавленном виде, xi) ULV растворы (UL): 10 частей по массе соединения формулы III или формулы IV согласно настоящему изобретению растворяют в 90 частях по массе органического растворителя, например, ксилола. Это приводит к получению композиции, содержащей 10% по массе активного вещества, которую можно применять в неразбавленном виде.

Агрохимические композиции, в целом, содержат от 0,01 до 95%, предпочтительно от 0,1 до 90%, наиболее предпочтительно от 0,5 до 90% по массе активного вещества. Чистота применяемых активных веществ составляет от 90 до 100%, предпочтительно от 95 до 100% (согласно данным ЯМР спектров).

Для обработки материалов для размножения растений, в частности семян, как правило, применяют водорастворимые концентраты (LS), текучие концентраты (FS), порошки для сухой обработки (DS), диспергируемые в воде порошки для обработки с применением взвесей (WS), водорастворимые порошки (SS), эмульсии (ES), эмульгируемые концентраты (EC) и гели (GF). Указанные композиции можно применять для обработки материалов для размножения растений, в частности семян, в разбавленном или неразбавленном виде. После разбавления от двух до десяти раз в указанных композициях в виде препаратов, готовых к применению, концентрации активных веществ составляют от 0,01 до 60% по массе, предпочтительно от 0,1 до 40% по массе. Обработку можно проводить до или во время посева. Способы применения или обработки материала для размножения растений, в частности семян, с использованием агрохимических соединений и содержащих их композиций, соответственно, известны в данной области техники и включают просеивание, нанесение оболочки, гранулирование, опыление, замачивание и способы нанесения в борозды с материалом для размножения растений. В предпочтительном варианте реализации соединения или содержащие их композиции, соответственно, наносят на материал для размножения растений при помощи способа, при котором не происходит его проращивание, например, путем просеивания, гранулирования, нанесения оболочки и опыления.

В предпочтительном варианте реализации для обработки семян применяют композиции суспензионного типа (FS). Как правило, FS композиция может содержать 1-800 г/л активного вещества, 1-200 г/л поверхностно активного вещества, от 0 до 200 г/л агента, понижающего температуру замерзания, от 0 до 400 г/л связующего вещества, от 0 до 200 г/л пигмента и до 1 литра растворителя, предпочтительно воды.

Активные вещества можно применять как таковые или в виде содержащих их композиций, например, в виде непосредственно распыляемых растворов, порошков, суспензий, дисперсий, эмульсий, дисперсий, паст, распыляемых продуктов, материалов для разбрасывания или гранул путем распыления, мелкодисперсного распыления, опыления, разбрасывания, нанесения с использованием щеток, погружения или выливания. Вид применения зависит исключительно от предполагаемых задач, предполагается, что в каждом случае он должен обеспечивать максимально возможное тонкодисперсное распределение

активных веществ согласно настоящему изобретению. Водосодержащие формы, подходящие для применения, можно получать из концентратов эмульсий, паст или смачиваемых порошков (распыляемых порошков, масляных дисперсий) путем добавления воды. Для получения эмульсий, паст или масляных дисперсий вещества, как таковые или растворенные в масле или растворителе, можно гомогенизировать в воде с использованием увлажнителя, вещества, придающего клейкость, диспергирующего агента или эмульгатора. В качестве альтернативы можно получать концентраты, состоящие из активного вещества, увлажнителя, вещества, придающего клейкость, диспергирующего агента или эмульгатора и при необходимости растворителя или масла, и указанные концентраты подходят для разбавления водой.

Концентрации активных веществ в готовых для применения препаратах могут изменяться в относительно широких диапазонах. В целом они составляют от 0,0001 до 10%, предпочтительно от 0,001 до 1% по массе активного вещества.

Активные вещества также можно эффективно применять в способе с использованием ультранизкого объема (ULV), существует возможность применения композиций, содержащих более 95% по массе активного вещества или даже применения активного вещества в отсутствие добавок.

При использовании для защиты растений количество применяемого активного вещества в зависимости от вида желаемого действия составляет от 0,001 до 2 кг на 1 га, предпочтительно от 0,005 до 2 кг на 1 га, более предпочтительно от 0,05 до 0,9 кг на 1 га, в частности от 0,1 до 0,75 кг на 1 га.

Для обработки материалов для размножения растений, таких как семена, например, путем опыления, нанесения оболочки или вымачивания семян, в целом, требуются активные вещества в количестве от 0,1 до 1000 г, предпочтительно от 1 до 1000 г, более предпочтительно от 1 до 100 г, а наиболее предпочтительно от 5 до 100 г на 100 кг материала для размножения растений (предпочтительно семян).

При использовании для защиты материалов или продуктов во время хранения количество применяемого активного вещества зависит от вида участка применения и желаемого действия. Количества, традиционно применяемые для защиты материалов, составляют, например, от 0,001 г до 2 кг, предпочтительно от 0,005 г до 1 кг активного вещества на кубометр обрабатываемого материала.

При необходимости в активные вещества или содержащие их композиции можно добавлять различные типы масел, увлажнителей, добавок, гербицидов, бактерицидов, иных фунгицидов и/или пестицидов непосредственно перед применением (смешение в резервуаре). Указанные агенты можно смешивать с композициями согласно настоящему изобретению с массовым отношением от 1:100 до 100:1, предпочтительно от 1:10 до 10:1.

Вспомогательные вещества, которые можно применять, в частности представляют собой модифицированные органические полисилоксаны, такие как Break Thru S 240®; алкоксилаты спиртов, такие как Atpplus 245®, Atpplus MBA 1303®, Plurafac LF 300® и Lutensol ON 30®; блок-сополимеры ЕО/РО, например, Pluronic RPE 2035® и Genapol B®; этоксилаты спиртов, такие как Lutensol XP 80®; и диоктилсульфосукцинат натрия, такой как Leophen RA®.

Композиции согласно настоящему изобретению при использовании в качестве фунгицидов могут содержаться совместно с другими активными веществами, например, гербицидами, инсектицидами, регуляторами роста, фунгицидами, а также с удобрениями, в виде смеси, полученной предварительно или непосредственно перед применением (смешение в резервуаре).

Смешение соединений формулы III или формулы IV или содержащих их композиций для применения в качестве фунгицидов совместно с другими фунгицидами во многих случаях приводит к расширению спектра фунгицидного действия или к предотвращению развития устойчивости к фунгицидам. Кроме того, во многих случаях достигается синергическое действие.

Приведенный ниже список активных веществ, совместно с которыми можно применять соединения согласно настоящему изобретению, иллюстрирует возможные комбинации, но не ограничен ими:

А) стробилурины, азоксистробин, димоксистробин, энестробурин, флуоксистробин, крезоксимметил, метоминостробин, орикастробин, пикоксистробин, пираклостробин, пирибенкарб, триксистробин, 2-(2-(6-(3-хлор-2-метилфенокси)-5-фторпиримидин-4-илокси)фенил)-2-метоксиимино-N-метилацетамид, метиловый эфир 3-метокси-2-(2-(N-(4-метоксифенил)циклопропанкарбоксимидоилсульфанилметил)фенил)акриловой кислоты, метил-(2-хлор-5-[1-(3-метилбензилоксиимино)этил]бензил)карбамат и 2-(2-(3-(2,6-дихлорфенил)-1-метилаллилиденаминооксиметил)фенил)-2-метоксиимино-N-метилацетамид;

В) карбоксамиды и карбоксанилиды: беналаксил, беналаксил-М, беноданил, биксафен, боскалид, карбоксин, фенфурам, фенгексамид, флутоланил, фураметпир, изопиразам, изотианил, киралаксил, мепронил, металаксил, металаксил-М (мефеноксам), офурац, оксадиксил, оксикарбоксин, пентиопирад, седаксан, теклофталам, тифлузамид, тиадинил, 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоксанилид, 2-хлор-N-(1,1,3-триметилдандан-4-ил)никотинамид, N-(3',4',5'-трифторбифенил-2-ил)-3-дифторметил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамида, N-(4'-трифторметилтиобифенил-2-ил)-3-дифторметил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамида, N-(2-(1,3-диметилбутил)фенил)-1,3-диметил-5-фтор-1H-пиразол-4-карбоксамида и N-(2-(1,3,3-триметилбутил)фенил)-1,3-диметил-5-фтор-1H-пиразол-4-карбоксамида; карбоксилированные морфолиды: диметоморф, флуморф, пириморф; амиды бензойной кислоты: флуметовер, флуопиколид, флу-

опирам, зоксамид, N-(3-этил-3,5,5-триметилциклогексил)-3-формиламино-2-гидроксибензамид; другие карбоксамиды: карпропамид, дицикломет, мандипроамид, окситетрациклин, силтиофарм и амид N-(6-метоксипиридин-3-ил)циклопропанкарбоновой кислоты;

С) азолы и триазолы: азаконазол, битертанол, бромуконазол, ципроконазол, дифеноконазол, диниконазол, диниконазол-М, эпоксиконазол, фенбуконазол, флухинконазол, флусилазол, флутриафол, гексоконазол, имибенконазол, ипконазол, метконазол, миклобутанил, окспоконазол, паклобутразол, пенконазол, пропиконазол, протиоконазол, симеконазол, тебуконазол, тетраконазол, триадимефон, триадименон, тритиконазол, униконазол, 1-(4-хлорфенил)-2-([1,2,4]триазол-1-ил)циклогептанол; имидазолы: циазофамид, имизалил, пефуразоат, прохлораз, трифлумизол; бензимидазолы: беномил, карбендазим, фуберидазол, тиабендазол; прочие: этабоксам, этридазол, гимексазол и 2-(4-хлорфенил)-N-[4-(3,4-диметоксифенил)-изоксазол-5-ил]-2-проп-2-инилоксиацетамид;

Д) гетероциклические соединения, пиридины: флуазинам, пирифенокс, 3-[5-(4-хлорфенил)-2,3-диметилизоксалидин-3-ил]пиридин, 3-[5-(4-метилфенил)-2,3-диметилизоксалидин-3-ил]пиридин, 2,3,5,6-тетрахлор-4-метансульфонилпиридин, 3,4,5-трихлорпиридин-2,6-дикарбонитрил, N-(1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)этил)-2,4-дихлорникотинамид, N-[(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил]-2,4-дихлорникотинамид; пиримидины: бупиримат, ципродинил, дифлуметорим, фенаримол, феримзон, мепанипирим, нитрапирин, нуаримол, пириметанил; пиперазины: трифорин; пирролы: фенпиклонил, флудиоксонил; морфолины: алдиморф, додеморф, додеморф-ацетат, фенпропиморф, тридеморф; пиперидины: фенпропидин; дикарбоксимиды: фторимид, ипродион, процимидон, винклозолин; неароматические 5-членные гетероциклы: фамоксадон, фенамидон, флутианил, октилинон, пробеназол, S-аллиловый эфир 5-амино-2-изопропил-3-оксо-4-орготолуил-2,3-дигидропиразол-1-карботиокислоты;

прочие: ацибензолар-S-метил, амисулбром, анилазин, бластицидин-S, каптафол, каптан, хинометионат, дазомет, дебакарб, дикломезин, дифензокват, дифензокват-метилсульфат, феноксанил, фолпет, оксолиниловая кислота, пипералин, прохиназид, пирохилон, хиноксифен, триазоксид, трициклазол, 2-бутоксид-6-йод-3-пропилхромен-4-он, 5-хлор-1-(4,6-диметоксиимидин-2-ил)-2-метил-1H-бензимидазол, 5-хлор-7-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,4,6-трифторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин и 5-этил-6-октил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7-иламин;

Е) карбаматы, тио- и дитиокарбаматы: фербам, манкозеп, манеб, метам, метасульфокарб, метирам, пропиенеб, тирам, зинеб, зирам; карбаматы: бентиаваликарб, диэтофенкарб, ипроваликарб, пропамокарб, пропамокарб-гидрохлорид, валифенал и 4-фторфениловый эфир N-(1-(1-(4-цианофенил)-этансульфонил)бут-2-ил)карбаминовой кислоты;

Ф) другие активные вещества - гуанидины: гуанидин, додин, додин в виде свободного основания, гуазатин, гуазатин-ацетат, иминоктадин, иминоктадин-триацетат, иминоктадин-трис(албесилат); антибиотики: касугамицин, касугамицина гидрохлорид-гидрат, стрептомицин, полиоксин, валидамицин А; производные нитрофенила: бинапакрил, динобутон, динокап, нитртрал-изопропил, текназен, металлоорганические соединения: соли фентина, такие как фентин-ацетат, фентина хлорид или фентина гидрооксид; серосодержащие гетероциклические соединения: дитианон, изопропиолан, фосфорорганические соединения: эдифенфос, фосетил, фосетил-алюминий, ипробенфос, фосфорная кислота и ее соли, пиразофос, токлофос-метил; хлорорганические соединения: хлорталонил, дихлофлуанид, дихлорофен, флусульфамид, гексахлорбензол, пенцикурон, пентахлорфенол и его соли, фталид, хинтозен, тиофанат-метил, толилфлуанид, N-(4-хлор-2-нитрофенил)-N-этил-4-метилбензолсульфонамид; неорганические активные вещества: смесь Бордо, ацетат меди, гидроксид меди, оксихлорид меди, основной сульфат меди, сера; бифенил, бронопол, цифлуфенамид, цимоксанил, дифениламин, метрафенон, милдиомицин, оксин-медь, прогексадион-кальций, спирокамин, толилфлуанид, N-(циклопропилметоксиимино-(6-дифторметокси-2,3-дифторфенил)метил)-2-фенилацетамид, N'-(4-(4-хлор-3-трифторметилфеноксид)-2,5-диметилфенил)-N-этил-N-метилформаимидин, N'-(4-(4-фтор-3-трифторметилфеноксид)-2,5-диметилфенил)-N-этил-N-метилформаимидин, N'-(2-метил-5-трифторметил-4-(3-триметилсиланилпропокси)фенил)-N-этил-N-метилформаимидин, N-(5-дифторметил-2-метил-4-(3-триметилсиланилпропокси)фенил)-N-этил-N-метилформаимидин, метил-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)амид 2-{1-[2-(5-метил-3-трифторметилпиразол-1-ил)ацетил]пиперидин-4-ил}-тиазол-4-карбоновой кислоты, метил-(R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламид 2-{1-[2-(5-метил-8-трифторметилпиразол-ацетил-пиперидин-ил)-триазол-карбоновой кислоты, 6-трет-бутил-8-фтор-2,3-диметилхинолин-4-иловый эфир уксусной кислоты и 6-трет-бутил-8-фтор-2,3-диметилхинолин-4-иловый эфир метоксиуксусной кислоты;

Г) регуляторы роста: абсцизовая кислота, амидохлор, анцимидол, 6-бензиламинопурин, брассинолид, бутралин, хлормекват (хлормеквата хлорид), холина хлорид, цикланилид, даминозид, дикегулак, диметипин, 2,6-диметилпуридин, этефон, флуметралин, флупримидол, флутиацет, форхлорфенурон, гибберелловая кислота, инабенфид, индол-3-уксусная кислота, малеиновый гидразид, мефлуидид, мепикват (мепиквата хлорид), нафталинуксусная кислота, N-6-бензиладенин, паклобутразол, прогексадион (прогексадион-кальций), прогидрожаксон, тидиазурон, триапентенон, трибутилфосфортритиоат, 2,3,5-трииндобензойная кислота, тринексапак-этил и униконазол;

Н) гербициды, ацетамиды: ацетохлор, алахлор, бутахлор, диметахлор, диметенамид, флуфенацет,

мефенацет, метолахлор, метазахлор, напропамид, напроанилид, петоксамид, претилахлор, пропахлор, тенихлор; производные аминокислот: биланафос, глифозат, глюфозинат, сульфозат; арилоксифеноксипропионаты: клодинафоп, цигалофоп-бутил, феноксапроп, флауазифоп, галоксифоп, метамифоп, пропахизафоп, хизалофоп, хизалофоп-Р-тефурил; биридины: дикват, паракват; (тио)карбаматы: асулам, бутилат, карбетамида, десмедифам, димепиперат, эптам (ЕТРС), эспрокарб, молинат, орбенкарб, фенмедифам, просульфоккарб, пирибутикарб, тиобенкарб, триаллат; циклогександионы: бутроксидам, клетодим, циклоксидам, профоксидим, сетоксидим, тепралоксидим, тралкоксидим; динитроанилины: бенфлуралин, эталфлуралин, оризалин, пендиметалин, продиамин, трифлуралин; дифенильные эфиры: ацифлуорфен, аклонифен, бифенокс, диклофоп, этоксифен, фомесафен, лактофен, оксифлуорфен; гидроксibenзонитрилы: бомоксинил, дихлобенил, иоксинил; имидазолиноны: имазаметабенз, имазамокс, имазапик, имазапир, имазакин, имазетапир; феноксиуксусные кислоты: кломепроп, 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота (2,4-D), 2,4-DB, дихлорпроп, МСРА, МСРА-тиоэтил, МСРВ, мекопроп; пиразины: хлоридазон, флуфенпир-этил, флутиацет, норфлуразон, пиридат; пиридины: аминопиралид, клопиралид, дифлуфеникан, ди-тиопир, флуридон, флороксипир, пиклорам, пиколинафен, тиазопир; сульфониламочевинны: амидосульфурон, азимосульфурон, бензосульфурон, хлоримурон-этил, хлоросульфурон, циноосульфурон, циклосульфамурон, этоксисульфурон, флазасульфурон, флуцетосульфурон, флупирсульфурон, форамсульфурон, галосульфурон, имазосульфурон, йодосульфурон, мезосульфурон, метосульфурон-метил, никосульфурон, оксосульфурон, примисульфурон, просульфурон, пиразосульфурон, римосульфурон, сульфометурон, сульфосульфурон, тифеносульфурон, триасульфурон, трибенурон, трифлорисульфурон, трифлусульфурон, три-тосульфурон,

1-((2-хлор-6-пропилимидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил)сульфонил)-3-(4,6-диметоксипиримидин-2-ил)мочевина; триазины: аметрин, атразин, цианазин, диметаметрин, этиозин, гексазион, метамитрон, метрибузин, прометрин, симазин, тербутилазин, тербутрин, триазилам; мочевины: хлортолурун, даимурон, диурон, флуометурон, изопротурон, линурон, метабензтиазурон, тебутиурон; другие ингибиторы ацетолактатсинтазы: биспирибак-натрий, клорансулам-метил, диклосулам, флорасулам, флукарбазон, флуметсулам, метосулам, ортосульфамурон, пенокосулам, пропоксикарбазон, пирибамбенз-пропил, пирибензоксим, пирифталид, пириминобак-метил, пиримисульфам, пиритиобак, приоксосульфам, пирокосулам; прочие: амиккарбазон, аминотриазол, анилофос, бифлубутамид, беназолин, бенкарбазон, бенфлуоресат, бензофенап, бентазон, бензобиклон, бромацил, бромбутид, бутафенацил, бутафенос, кафенстрол, карфентразон, цинидон-этил, хлортал, цинметилин, кломазон, кумилурон, ципросульфамид, дикамба, дифензокват, дифлуфензопир, Drechslera monoseras, эндотал, этофумесат, этобензамид, фентразамид, флумиклорак-пентил, флумиоксазин, флупоксам, флуорхлоридон, флуртамон, инданофан, изоксабен, изоксафлутол, ленацил, пропанил, пропизамид, хинклолак, хинмерак, мезотрион, метиларсоновая кислота, напталам, оксадиаргил, оксадиазон, оксазикломефон, пентоксазон, пиноксаден, пираклонил, пирафлуфен-этил, пирасульфотол, пиразоксифен, пиразолинат, хинокламин, сафлуфенацил, сулкотрион, сульфентразон, тербацил, тефурилтрион, темботрион, тиенкарбазон, топрамезон, 4-гидрокси-3-[2-(2-метоксиэтоксиметил)-6-трифторметилпиридин-3-карбонил]-бицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-он, этиловый эфир (3-[2-хлор-4-фтор-5-(3-метил-2,6-диоксо-4-трифторметил-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)феноксипиридин-2-илокси]уксусной кислоты, метиловый эфир 6-амино-5-хлор-2-циклопропилпиримидин-4-карбоновой кислоты, 6-хлор-3-(2-циклопропил-6-метилфеноксипиридазин-4-ол, 4-амино-3-хлор-6-(4-хлорфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота, метиловый эфир 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоновой кислоты и метиловый эфир 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-3-диметиламино-2-фторфенил)пиридин-2-карбоновой кислоты;

1) инсектициды - органо(тио)фосфаты: ацефат, азаметинос, азиннос-метил, хлорпирифос, хлорпирифос-метил, хлорфенвиннос, диазинон, дихлорвос, дикротонос, диметоат, дисульфотон, этион, фенитротрион, фентион, изоксатион, малатион, метамидонос, метидатион, метил-паратион, мевиннос, монокротонос, оксидеметон-метил, параоксон, паратион, фентоат, фосалон, фосмет, фосфамидон, форат, фоксим, пиримифос-метил, профенос, протинос, сульпронос, тетрахлорвиннос, тербунос, триазонос, трихлорфон; карбаматы: аланикарб, алдиккарб, бендиоккарб, бенфуракарб, карбарил, карбофуран, карбосульфам, феноксикарб, фуратиоккарб, метиоккарб, метомил, оксамил, пиримикарб, пропоксур, тиодикарб, триазама; пиретроиды: аллетрин, бифентрин, цифлутрин, цигалотрин, цифенотрин, циперметрин, альфа-циперметрин, бета-циперметрин, дзета-циперметрин, дельтаметрин, эсфенвалерат, этофенпрокс, фенпропатрин, фенвалерат, имипротрин, лямбда-цигалотрин, перметрин, праллетрин, пиретрин I и II, ресметрин, силафлуофен, тау-флувалинат, тефлутрин, тетраметрин, тралометрин, трансфлутрин, профлутрин, димефлутрин; регуляторы роста насекомых: а) ингибиторы синтеза хитина: бензоилмочевины: хлорфлауазурон, цирамазин, дифлубензурун, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлумурун, луфенурун, новалурун, тефлубензурун, трифлумурун; бупрофезин, диофенолан, гекситиазокс, этоксазол, клофентазин; б) антагонисты экдизона: галофенозид, метоксифенозид, тебуфенозид, азадирахтин; в) ювеноиды: пирипроксифен, метопрен, феноксикарб; г) ингибиторы биосинтеза липидов: спироциклофен, спиромезифен, спиротетрамат; соединения-агонисты/антагонисты никотиновых рецепторов: клотианидин, динотетфуран, имидаклоприд, тиаметоксам, нитенпирам, ацетамиприд, тиаклоприд, 1-(2-хлортиазол-5-илметил)-2-нитримино-3,5-диметил-[1,3,5]триазилин; соединения-антагонисты GABA: эндосульфам, этипрол, фипронил, ванилипрол, пирафлупрол, пирипрол, амид 5-амино-1-(2,6-дихлор-4-метилфенил)-4-

сульфинамоил-1Н-пиразол-3-карботиокислоты; макроциклические лактоновые инсектициды: абамектин, эмабектин, милбемектин, лепимектин, спиносид, спинеторам; ингибиторы транспорта электронов в митохондриях (МЕТ) I акарициды: феназахин, пиридабен, тебуфенпирад, толфенпирад, флуфенерим; соединения МЕТ II и III: ацехиноцил, флуациприм, гидраметиллон; разобщающие вещества: хлорфенапир; ингибиторы окислительного фосфорилирования: цигексатин, дифентиурон, фенбутатина оксид, пропаргит; соединения, нарушающие процесс линьки: криомазин; ингибиторы оксидаз со смешанными функциями: пиперонилбутоксид; блокаторы натриевых каналов: индоксакарб, метафлумизон; прочие: бенклотиаз, бифеназат, картап, флониамид, пиридалил, пиметрозин, сера, тиоциклам, флубендиамин, хлорантранилипрол, циазипир (НGW86), циенопирафен, флупиразофос, цифлуметофен, амидофлумет, имициафос, бистрифлурон и пирифлухиназон.

Настоящее изобретение дополнительно относится к агрохимическим композициям, содержащим смесь по меньшей мере одного соединения формулы III или формулы IV (компонент 1) и по меньшей мере одного дополнительного активного вещества, подходящего для защиты растений, например, выбранного из групп от А) до I) (компонент 2), в частности одного дополнительного фунгицида, например, одного или более фунгицидов, выбранных из групп от А) до F), описанных выше, и при желании один подходящий растворитель или твердый носитель. Указанные смеси являются особенно интересными, так как множество из них при одинаковой дозе внесения имеют более высокую эффективность в отношении вредных грибов. Кроме того, эффективность борьбы с вредными грибами с использованием смеси соединений формулы III или формулы IV и по меньшей мере одного фунгицида, выбранного из групп от А) до F), описанных выше, является более высокой по сравнению с эффективностью борьбы с указанными грибами с использованием соединений формулы III или формулы IV по отдельности или фунгицидов, выбранных из групп от А) до F), по отдельности. В результате применения соединений формулы III или формулы IV совместно по меньшей мере с одним активным веществом, выбранным из групп от А) до I), можно добиваться синергического действия, т.е. добиваться эффекта, превышающего сумму отдельных эффектов (такие смеси называют синергическими).

Следует понимать, что согласно настоящему изобретению применение соединений формулы III или формулы IV совместно по меньшей мере с одним дополнительным активным веществом означает, что по меньшей мере одно соединение формулы III или формулы IV и по меньшей мере одно дополнительное активное вещество присутствуют одновременно в месте действия (т.е. непосредственно на вредных грибах, с которыми необходимо бороться, или в их местах обитания, таких как инфицированные растения, материалы для размножения растений, в частности семена, поверхности, материалы или почвы, а также на растениях, материалах для размножения растений, в частности семенах, почве, поверхностях, материалах или помещениях, которые необходимо защищать от грибкового поражения) в фунгицидно эффективном количестве. Этого можно добиваться путем одновременного применения соединений формулы III или формулы IV и по меньшей мере одного дополнительного активного вещества вместе (например, в виде смеси, полученной в резервуаре) или отдельно, или последовательного применения, где выбирают интервал между отдельными применениями для обеспечения того, чтобы активное вещество, которое применяли первым, сохранялось в месте действия в достаточном количестве в момент применения дополнительного(ых) активного(ых) вещества(ств). Порядок применения является несущественным для реализации настоящего изобретения.

В двойных смесях, т.е. в композициях согласно настоящему изобретению, содержащих одно соединение I (компонент 1) и одно дополнительное активное вещество (компонент 2), например, одно активное вещество, выбранное из групп от А) до I), массовое отношение компонента 1 к компоненту 2 в целом зависит от свойств применяемых активных веществ, как правило, оно находится в диапазоне от 1:100 до 100:1, обычно в диапазоне от 1:50 до 50:1, предпочтительно в диапазоне от 1:20 до 20:1, более предпочтительно в диапазоне от 1:10 до 10:1, в частности в диапазоне от 1:3 до 3:1.

В тройных смесях, т.е. в композициях согласно настоящему изобретению, содержащих одно соединение I (компонент 1), первое дополнительное активное вещество (компонент 2) и второе дополнительное активное вещество (компонент 3), например, два активных вещества, выбранные из групп от А) до I), массовое отношение компонента 1 к компоненту 2 зависит от свойств применяемых активных веществ, предпочтительно оно находится в диапазоне от 1:50 до 50:1, в частности в диапазоне от 1:10 до 10:1, а массовое отношение компонента 1 к компоненту 3 предпочтительно находится в диапазоне от 1:50 до 50:1, в частности в диапазоне от 1:10 до 10:1.

Для получения композиции согласно настоящему изобретению компоненты можно применять по отдельности или уже частично или полностью смешанными друг с другом. Также их можно упаковывать и применять далее в виде комбинированной композиции, такой как набор, состоящий из отдельных частей.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения наборы могут включать один или более компонентов, включая все компоненты, которые можно применять для получения предложенной агрохимической композиции. Например, наборы могут включать один или более фунгицидных компонентов и/или дополнительных компонентов и/или инсектицидных компонентов и/или компонентов, регулирующих рост и/или гербицидов. Один или более компонентов могут быть уже объединены друг с другом

или содержаться в предварительно полученном составе. В указанных вариантах реализации, где в наборе обеспечены более двух компонентов, компоненты могут быть уже объединены друг с другом и в таком виде упакованы в единый контейнер, такой как пробирка, бутылка, консервная банка, пакет, сумка или канистра. В других вариантах реализации два или более компонентов набора могут быть упакованы по отдельности, т.е. не содержаться в предварительно полученном составе. Таким образом, наборы могут включать один или более отдельных контейнеров, таких как пробирки, консервные банки, бутылки, пакеты, сумки или канистры, где каждый контейнер содержит отдельный компонент агрохимической композиции. В обоих случаях компоненты набора можно применять по отдельности или совместно с дополнительными компонентами комбинированной композиции согласно настоящему изобретению для получения композиции согласно настоящему изобретению.

Пользователь обычно наносит композицию согласно настоящему изобретению из устройства, содержащего предварительно определенную дозировку, ранцевого опрыскивателя, резервуара опрыскивателя или самолета для опрыскивания. В этом случае агрохимическую композицию доводят с использованием воды и/или буфера до желаемой для применения концентрации, при необходимости можно добавлять дополнительные вспомогательные добавки, таким образом получают готовый к использованию распыляемый раствор или агрохимическую композицию согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации от 50 до 500 л готового к использованию распыляемого раствора наносят на гектар площадей, подходящих для сельскохозяйственной деятельности. В некоторых вариантах реализации на гектар наносят от 100 до 400 л готового к использованию распыляемого раствора. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен набор для применения готовой к использованию композиции согласно настоящему изобретению в теплицах.

Согласно одному из вариантов реализации отдельные компоненты композиции согласно настоящему изобретению, такие как части набора или части двойной или тройной смеси, пользователь может самостоятельно смешивать в резервуаре опрыскивателя, и при необходимости можно добавлять дополнительные вспомогательные добавки (смешение в резервуаре). В дополнительном варианте реализации пользователь может смешивать в резервуаре опрыскивателя отдельные компоненты композиции согласно настоящему изобретению или уже частично смешанные компоненты, например, компоненты, содержащие соединения формулы III или формулы IV и/или активные вещества, выбранные из групп от А) до I), при необходимости можно добавлять дополнительные вспомогательные добавки (смешение в резервуаре).

В дополнительном варианте реализации отдельные компоненты композиции согласно настоящему изобретению или уже частично смешанные компоненты, например, компоненты, содержащие соединения формулы III или формулы IV и/или активные вещества, выбранные из групп от А) до I), можно наносить вместе (например, после смешения в резервуаре) или последовательно.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена смесь, содержащая соединение формулы III или формулы IV (компонент 1) и по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из стробилуринов группы А) (компонент 2), конкретно выбранное из азоксистробина, димоксистробина, флуоксистробина, крезоксим-метила, орикастробина, пикоксистробина, пираклостробина и трифлуксистробина.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена смесь, содержащая соединение формулы III или формулы IV (компонент 1) и по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из карбоксамидов группы В) (компонент 2). В некоторых вариантах реализации карбоксамид выбран из группы, состоящей из бикафена, боскалида, седаксана, фенгексамида, металаксила, изопиразама, мефеноксама, офураца, диметоморфа, флуморфа, флуопиколида (пикобензамида), зоксамида, капропамида, мандипропамида и N-(3',4',5'-трифторбифенил-2-ил)-3-диформетил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамида.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена смесь, содержащая соединение формулы III или формулы IV (компонент 1) и по меньшей мере одно вещество, выбранное из азолов группы С) (компонент 2). В некоторых вариантах реализации азол выбран из группы, состоящей из ципроконазола, дифенокконазола, эпоксиконазола, флухиконазола, флусилазола, флутриафола, метконазола, миклобутанила, пенконазола, пропиконазола, протиокконазола, триадимефона, триадименола, тебуконазола, тетраконазола, тритиконазола, прохлораза, циазофамида, беномила, карбендазима и этабоксама.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена смесь, содержащая соединение формулы III или формулы IV (компонент 1) и по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из гетероциклических соединений группы D) (компонент 2). В некоторых вариантах реализации гетероциклические соединения группы D) выбраны из группы, состоящей из флуазинама, ципродинила, фенаримола, мепанипирима, трифорина, флудиоксонила, додеморфа, фенпропиморфа, тридеморфа, фенпропицина, ипродиона, винклозолина, фамоксадона, фенамидона, пробеназола, прохиназида, ацибензолар-S-метила, каптафола, фолпета, феноксанила, хиноксифена и 5-этил-6-октил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7-иламина.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена смесь, содержащая соединение формулы III или формулы IV (компонент 1) и по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из карбаматов группы E) (компонент 2). В некоторых вариантах реализации карбаматы выбраны из группы,

состоящей из манкозеба, метирама, пропинабеа, тирама, ипроваликарба, бентиаваликарба и пропамокарба.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена смесь, содержащая соединение формулы III или формулы IV (компонент 1) и по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из фунгицидов, приведенных в группе F) (компонент 2). В некоторых вариантах реализации фунгициды группы F) выбраны из группы, состоящей из дитианона, солей фентина, таких как фентина ацетат, фосетила, фосетил-алюминия,  $H_3PO_3$  и ее солей, хлорталонила, дихлофлуанида, тиофанат-метила, ацетата меди, гидроксида меди, оксихлорида меди, сульфата меди, серы, цимоксанила, метрафенона и спирокарбамина.

Активные вещества, относящиеся к компоненту 2, их получение и активность в отношении вредных грибов известна в уровне техники. В некоторых вариантах реализации указанные вещества являются коммерчески доступными. Соединения, описанные согласно номенклатуре ИЮПАК, их получение и фунгицидная активность также известны в уровне техники (см. Can. J. Plant Sci. 48(6), 587-94, 1968; Европейские патенты № EP-A 141317; EP-A 152031; EP-A 226917; EP-A 243970; EP-A 256503; EP-A 428941; EP-A 532022; EP-A 1028125; EP-A 1035122; EP-A 1201648; EP-A 1122244, заявку на патент Японии № JP 2002316902; патенты Германии № DE 19650197; DE 10021412; заявку на патент Германии № DE 102005009458; патент США № 3296272; 3325503; международные заявки на патент WO 98/46608; WO 99/14187; WO 99/24413; WO 99/27783; WO 00/29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501; WO 01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431; WO 03/10149; WO 03/11853; WO 03/14103; WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/123690; WO 05/63721; WO 05/87772; WO 05/87773; WO 06/15866; WO 06/87325; WO 06/87343; WO 07/82098; WO 07/90624).

Смеси активных веществ можно получать в виде композиций, содержащих помимо активных ингредиентов по меньшей мере один инертный ингредиент, при помощи стандартных способов, например, при помощи способов, приведенных для получения композиций, содержащих соединения формулы III или формулы IV.

Ссылки на традиционные ингредиенты указанных композиций приведены для описания композиций, содержащих соединения формулы III или формулы IV.

Смеси активных веществ согласно настоящему изобретению подходят в качестве фунгицидов, как и соединения формулы III или формулы IV. В некоторых вариантах реализации смеси и композиции согласно настоящему изобретению подходят для защиты растений от широкого спектра фитопатогенных грибов. В некоторых вариантах реализации фитопатогенные грибки принадлежат к отделам аскомицетов, базидиомицетов, дейтеромицетов и пероноспоромицетов (син. оомицеты).

Соединения формулы III или формулы IV и их фармацевтически приемлемые соли также подходят для лечения заболеваний у человека и животных, в частности в качестве противогрибковых средств, для лечения рака и для лечения вирусных инфекций. Термин "противогрибковое средство" отличается от термина "фунгицид" и относится к лекарственному средству для борьбы с зоопатогенными грибами или грибами, патогенными для человека, т.е. для борьбы с грибами у животных, в частности у млекопитающих (включая человека) и птиц.

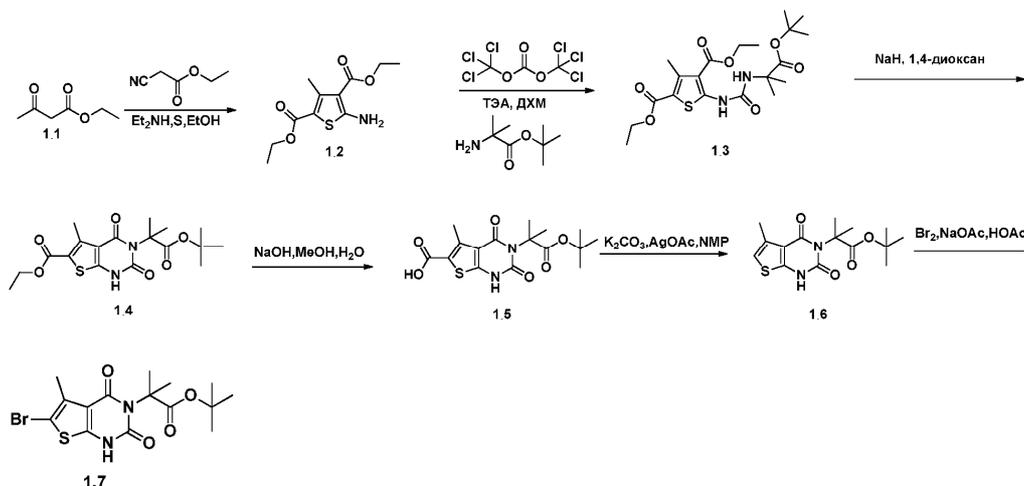
В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно соединение формулы III или формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к применению соединения формулы III или формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли для получения противогрибкового лекарственного средства, т.е. для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики инфекций, вызванных патогенными для человека и/или зоопатогенными грибами.

### Примеры

Как изображено ниже в примерах, в конкретных типовых вариантах реализации соединения получают согласно следующим общим способам. Следует понимать, что, несмотря на то, что в общих способах отражен синтез конкретных соединений согласно настоящему изобретению, приведенные общие способы, а также другие способы, известные специалистам в данной области техники, можно применять для получения всех соединений и подклассов и видов каждого из указанных соединений, описанных в настоящем изобретении.

## Пример 1. Промежуточное соединение 1.7.



Синтез соединения 1.2. В 2000-мл круглодонную колбу помещали раствор этил-3-оксобутаноата (320 г, 2,46 моль, 1,00 экв.), серы (80 г, 1,00 экв.) и этил-2-цианоацетата (280 г, 2,48 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (600 мл). После этого по каплям добавляли морфолин (235 г, 1,00 экв.) при перемешивании при 45°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Отфильтровывали твердые вещества. Раствор разбавляли 3000 мл H<sub>2</sub>O. Твердые вещества собирали путем фильтрования, а осадок промывали 1 л EtOH (30%). Очистка приводила к получению 380 г (60%) 2,4-диэтил-5-амино-3-метилтиофен-2,4-дикарбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 1.3. В 2000-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2,4-диэтил-5-амино-3-метилтиофен-2,4-дикарбоксилат (200 г, 777,28 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (1000 мл). После этого добавляли дитрихлорметилкарбонат (76,9 г, 259,14 ммоль, 0,33 экв.) при 0°C. Затем по каплям добавляли ТЭА (314 г, 3,10 моль, 3,99 экв.) при перемешивании при 0°C в течение 2 ч. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C. В смесь добавляли трет-бутил-2-амино-2-метилпропаноат (152 г, 776,70 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 1 л воды. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси ЭА/ПЭ в соотношении 1:10 с получением 105 г (31%) 1.3 в виде желтого твердого вещества.

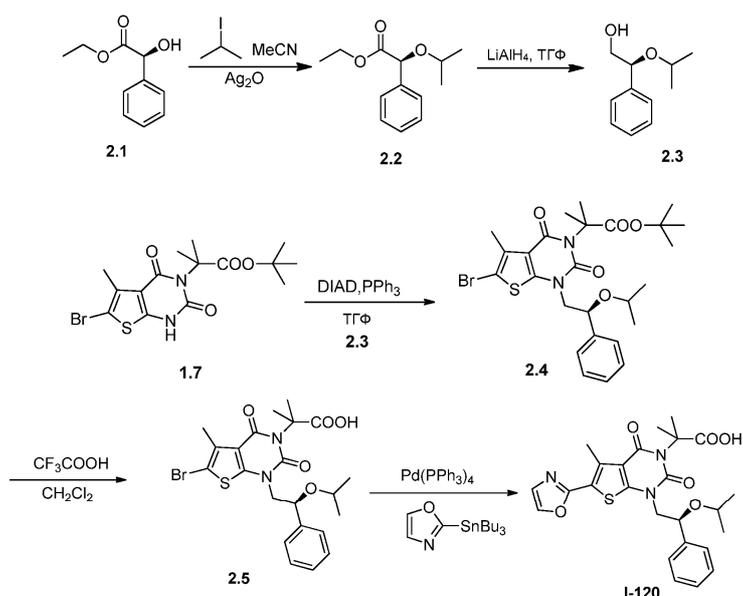
Синтез соединения 1.4. В 1-л 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 1.3 (42 г, 94,91 ммоль, 1,00 экв.) и 1,4-диоксан (400 мл). Затем добавляли гидрид натрия (5,7 г, 142,50 ммоль, 1,50 экв.) при 10°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Затем реакцию гасили путем добавления 500 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас. водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×200 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси ЭА/ПЭ в соотношении 1:10. Очистка приводила к получению 24,4 г (65%) 1.4 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 1.5. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 1.4 (24,4 г, 61,54 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (12,2 г, 305,00 ммоль, 4,96 экв.), воду (20 мл) и метанол (250 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 50°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. pH раствора доводили до 2 при помощи хлороводорода (10%). Полученный раствор экстрагировали 3×300 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 19,4 г (86%) 1.5 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 1.6. В 1-л 3-горлую круглодонную колбу помещали 1.5 (19,4 г, 52,66 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (8,7 г, 62,95 ммоль, 1,20 экв.), CH<sub>3</sub>COOAg (10,5 г) и NMP (400 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Затем реакцию гасили путем добавления 1 л воды. Полученный раствор экстрагировали 5×200 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 15,3 г (90%) 1.6 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 1.7. В 1000-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 1.6 (15,3 г, 47,16 ммоль, 1,00 экв.), CH<sub>3</sub>COONa (8,5 г, 103,66 ммоль, 2,20 экв.) и уксусную кислоту (300 мл). После этого по каплям добавляли Br<sub>2</sub> (8,3 г, 51,94 ммоль, 1,10 экв.) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, концентрировали в вакууме и промывали 500 мл H<sub>2</sub>O с получением 17 г (89%) 1.7 в виде белого твердого вещества.

Пример 2. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[(2S)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (1-120).



Синтез соединения 2.2. В 500-мл круглодонную колбу помещали 2.1 (15 г, 83,24 ммоль, 1,00 экв.), проп-1-ин (200 мл),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (52 г, 225,11 ммоль, 2,70 экв.) и 2-йодпропан (60 г, 352,96 ммоль, 4,24 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси ЭА/ПЭ (1:50). Очистка приводила к получению 3,2 г (масса неочищенного вещества) 2.2 в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 2.3. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (10 мл) и 2.2 (300 мг, 1,35 ммоль, 1,00 экв.). После этого по частям добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (51 мг, 1,34 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 210 мг (86%) 2.3 в виде желтой маслянистой жидкости.

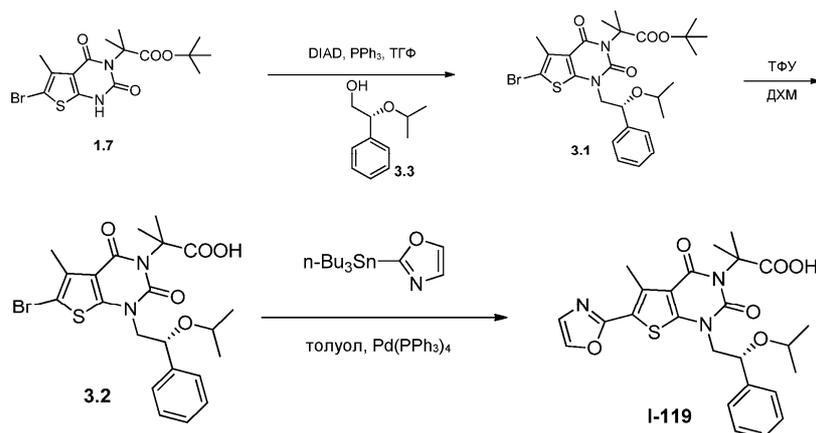
Синтез соединения 2.4. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (10 мл), 2.3 (500 мг, 1,24 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{PPh}_3$  (650 мг, 2,48 ммоль, 2,00 экв.), DIAD (362 мг, 1,79 ммоль, 1,44 экв.) и 2.3 (268 мг, 1,49 ммоль, 1,20 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:15). Очистка приводила к получению 0,430 г (61%) 2.4 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 2.5. В 25-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (5 мл), 2.4 (428 мг, 0,76 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 0,282 г (73%) 2.4 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-120. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали толуол (10 мл), 2.5 (282 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (200 мг, 0,17 ммоль, 0,31 экв.) и 2-(трипропилстаннил)-1,3-оксазол (238 мг, 0,75 ммоль, 1,36 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор нагревали до температуры обратной конденсации в течение ночи на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (300 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза: вода с 0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (от 7,0%  $\text{CH}_3\text{CN}$  до 46,0% за 10 мин); детектор: 254/220 нм. Получали 0,193 г (70%) соединения I-120 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  498 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  0,97 (m, 6H), 1,77 (d, J=6,0 Гц, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,94 (d, J=0,9 Гц, 1H).

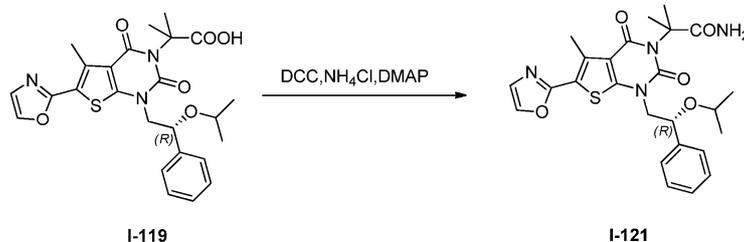
Пример 3. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-119).



Соединение I-119 синтезировали аналогично способу, приведенному в примере 2, с тем исключением, что (2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этан-1-ол применяли вместо (2S)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этан-1-ола. Соединение I-119 получали с общим выходом 11% в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  498 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц):  $\delta$  0,97 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,99 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,77 (d, J= 6,3 Гц, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 6H), 7,94 (d, J=0,9 Гц, 1H).

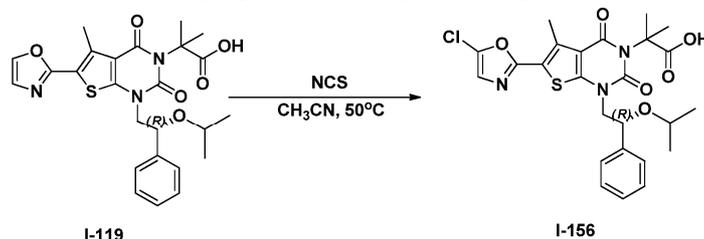
Пример 4. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропанамида (I-121).



В 25-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (10 мл), соединение I-119 (70 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.), DCC (39 мг, 0,19 ммоль, 1,34 экв.), 4-диметиламинопиридин (19 мг, 0,16 ммоль, 1,11 экв.) и NH<sub>4</sub>Cl (20 мг, 0,37 ммоль, 2,66 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C на масляной бане. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 5×20 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 15:1). Полученный таким образом продукт (50 мг) повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза: вода с 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub>CN (от 6,0% CH<sub>3</sub>CN до 48,0% за 13 мин); детектор: 254/220 нм. Получали 0,030 г (43%) соединения I-121 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  497 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц):  $\delta$  0,90 (m, 6H), 1,79 (d, J=5,1 Гц, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,94 (d, J=0,9 Гц, 1H).

Пример 5. Синтез 2-[6-(5-хлор-1,3-оксазол-2-ил)-5-метил-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-156).

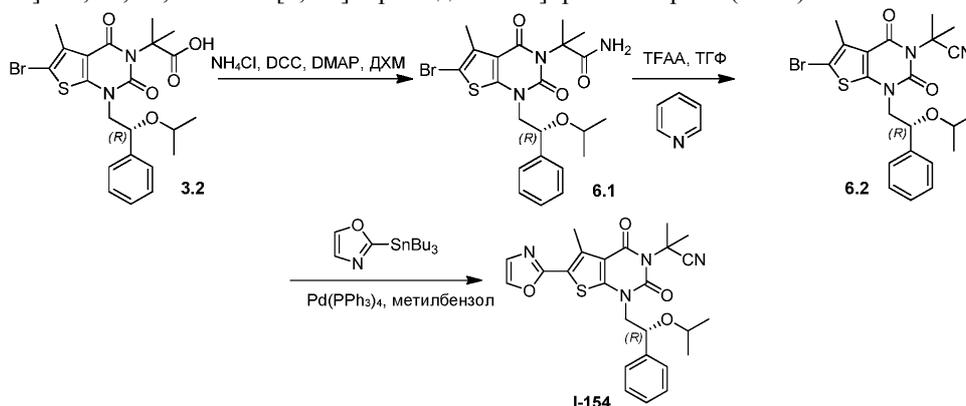


В 50-мл круглодонную колбу в защитной атмосфере азота помещали CH<sub>3</sub>CN (10 мл), соединение I-119 (60 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (32 мг, 0,24 ммоль, 1,99 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при 50°C на масляной бане, прохождение реакции отслеживали путем ЖХМС. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (60 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19×50 мм; мобильная фаза: вода с 50 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub>CN (от 10% CH<sub>3</sub>CN до 35% за 10 мин; до 95% за 1,5 мин и снова до 10% за 1,5 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Получали 0,010 г (16%) I-156 в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц):  $\delta$  1,00 (dd, 6H), 1,82 (d, J=8,0 Гц, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,85 (dd,

J=1H), 4,18 (dd, 1H), 4,93 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,34 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,47(d,J=7,2 Гц).

Пример 6. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропаннитрила (I-154).



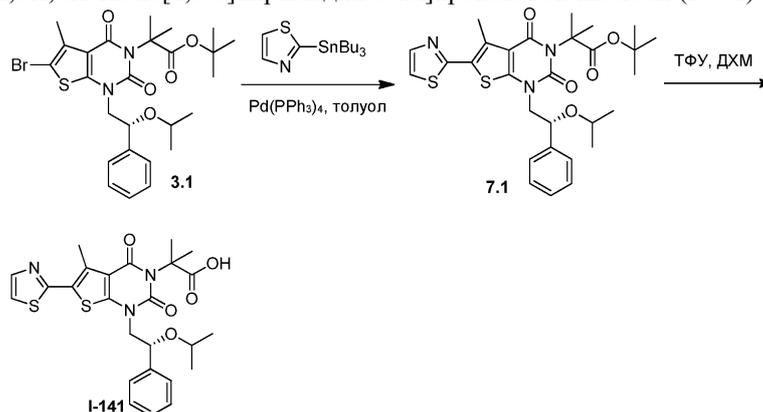
Синтез соединения 6.1. Соединение 6.1 получали аналогично соединению I-121 (пример 4). Выделяли 100 мг (42%) 6.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 6.2. В 25-мл круглодонную колбу помещали 6.1 (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (5 мл) и пиридин (78 мг, 0,99 ммоль, 5,01 экв.). После этого по каплям добавляли TFAA (103 мг, 0,49 ммоль, 2,49 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем препаративной ТСХ с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). Очистка приводила к получению 90 мг (93%) 6.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-154. В 25-мл круглодонную колбу помещали 6.2 (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (60 мг, 0,05 ммоль, 0,26 экв.), 2-(трибутилстанил)-1,3-оксазол (153 мг, 0,43 ммоль, 2,17 экв.) и метилбензол (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 110°C, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем препаративной ТСХ с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 5,2 мг (6%) соединения I-154.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,00-1,06 (m, 6H), 2,09-2,10 (d, 6H), 2,84-2,89 (s, 3H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 7,30-7,32 (s, 1H), 7,34-7,49 (m, 5H), 8,01 (s, 1H). МС (ИЭР): m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 7. Синтез 2-метил-2-[5-метил-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-6-(1,3-тиазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-141).



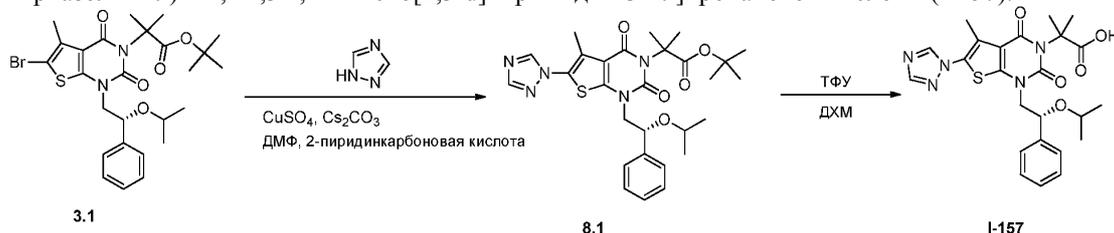
Синтез соединения 7.1. В 25-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли 3.1 (210 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.), 2-(трибутилстанил)-1,3-тиазол (208 мг, 0,56 ммоль, 1,50 экв.), метилбензол (5 мл) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200 мг, 0,17 ммоль, 0,47 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 137 мг (65%) 7.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-141. В 10-мл круглодонную колбу помещали соединение 7.1 (137 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (2 мл) и дихлорметан (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (130 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: Xbridge Prep Phenyl 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 6,0% CH<sub>3</sub>CN

до 50,0% за 11,5 мин); детектор: 220/254 нм. Получали 43,9 мг (36%) соединения I-141 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  514 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 0,99-1,05 (m, 6H), 1,82-1,84 (d, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,85-3,89 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 7,31-7,35 (t, 1H), 7,39-7,43 (t, 2H), 7,47-7,49 (d, 2H), 7,66-7,66 (d, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H).

Пример 8. Синтез 2-метил-2-[5-метил-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-157).

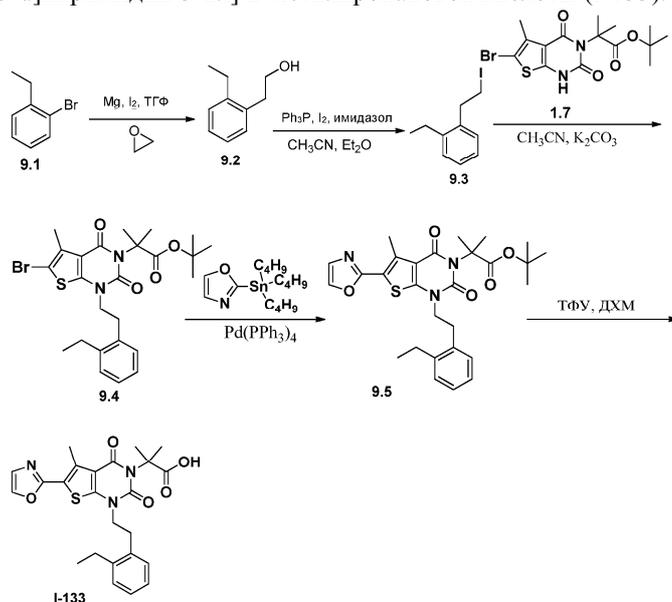


Синтез соединения 8.1. В 8 мл герметичную пробирку помещали 1H-1,2,4-триазол (100 мг, 1,45 ммоль, 8,19 экв.), 3.1 (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), пиридин-2-карбоновую кислоту (70 мг, 0,57 ммоль, 3,22 экв.), CuSO<sub>4</sub> (5 мл), N,N-диметилформаид (100 мг, 1,37 ммоль, 7,74 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 мг, 3,22 экв.). Реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 30 мин при 170°C. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас.). Полученный раствор экстрагировали 2×20 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 30 мг (31%) 8.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-157. В 50-мл круглодонную колбу помещали 8.1 (57 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 30°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (50:1). Неочищенный продукт (60 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза: вода (50 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 5,0% CH<sub>3</sub>CN до 50,0% за 10 мин; до 95,0% за 2 мин и снова до 5,0% за 2 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Очистка приводила к получению 9,9 мг (19%) соединения I-157 в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): 1,06 (m, 6H), 1,82 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 8,25 (s, 1H), 8,86 (s, 1H). МС (ИЭР): 498  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 9. Синтез 2-[1-[2-(2-этилфенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-133).



Синтез соединения 9.2. В 250-мл круглодонную колбу в защитной атмосфере N<sub>2</sub> помещали тетрагидрофуран (100 мл), Mg (1,0 г, 41,67 ммоль, 2,14 экв.) и I<sub>2</sub> (0,010 г). Затем по каплям добавляли раствор 1-бром-2-этилбензола (3,6 г, 19,45 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15 мл). Полученную смесь нагревали до температуры обратной конденсации в течение 1 ч. Затем ее охлаждали до 0°C и добавляли оксиран (50 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, орга-

нические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 1,83 г (63%) 2-(2-этилфенил)этан-1-ола в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 9.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали диэтиловый эфир (10 мл),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) и 2-(2-этилфенил)этан-1-ол (900 мг, 5,99 ммоль, 1,00 экв.).

Затем добавляли имидазол (570 мг, 8,38 ммоль, 1,40 экв.),  $\text{PPh}_3$  (2,20 г, 8,39 ммоль, 1,40 экв.) и  $\text{I}_2$  (1,98 г, 7,80 ммоль, 1,30 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл насыщенного раствора  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 50$  мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 1,16 г (74%) 1-этил-2-(2-йодэтил)бензола в виде бесцветной маслянистой жидкости.

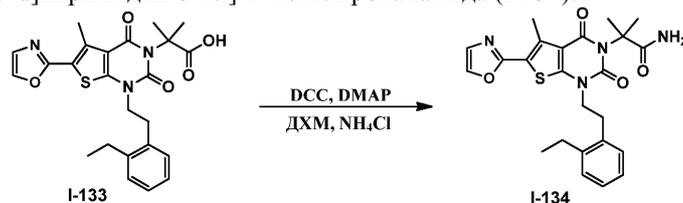
Синтез соединения 9.4. В 50-мл круглодонную колбу помещали 9.3 (200 мг, 0,50 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (205 мг, 1,48 ммоль, 2,99 экв.), ацетонитрил (20 мл) и 1-этил-2-(2-йодэтил)бензол (258 мг, 0,99 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор нагревали до температуры обратной конденсации в течение ночи на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:50). Очистка приводила к получению 220 мг (83%) соединения 9.4 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 9.5. В 50-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 9.4 (220 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.), толуол (20 мл), 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазол (280 мг, 0,78 ммоль, 1,90 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (67 мг, 0,06 ммоль, 0,14 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при  $110^\circ\text{C}$  на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:25). Очистка приводила к получению 180 мг (84%) 9.5 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-133. В 50-мл круглодонную колбу помещали соединение 9.5 (180 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 130 мг (81%) соединения I-133 в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,19 (t,  $J=7,5$ , 3H), 1,68 (s, 6H), 2,50 (q,  $J=1,8$ , 2H), 2,74 (s, 3H), 3,03 (t,  $J=7,8$ , 2H), 4,04 (t,  $J=7,8$ , 2H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H). МС (ИЭР):  $m/z$  468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 509 ( $\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}$ ) $^+$ .

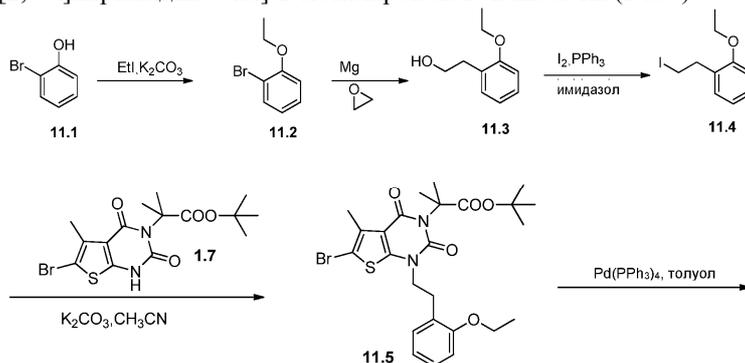
Пример 10. Синтез 2-[1-[2-(2-этилфенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамид (I-134).

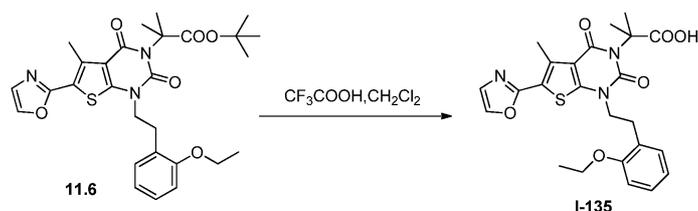


Соединение I-134 получали из I-133 аналогично соединению I-121 (пример 4). Выделяли 37,4 мг (42%) соединения I-134 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  467 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSCO-d}_6$ , 300 МГц):  $\delta$  1,20 (t,  $J=7,8$  Гц, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,67-2,74 (m, 5H), 3,01 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,00 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,14-7,20 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

Пример 11. Синтез 2-[1-[2-(2-этоксифенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-135).





Синтез соединения 11.2. В 500-мл круглодонную колбу помещали  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (200 мл), 2-бромфенол (10,38 г, 60,00 ммоль, 1,00 экв.), йодэтан (28,08 г, 180,04 ммоль, 3,00 экв.) и карбонат калия (33,12 г, 239,64 ммоль, 3,99 экв.). Полученный раствор нагревали до температуры обратной конденсации на масляной бане. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:100). Очистка приводила к получению 11,48 г (95%) 1-бром-2-этоксibenзола в виде бесцветной маслянистой жидкости.

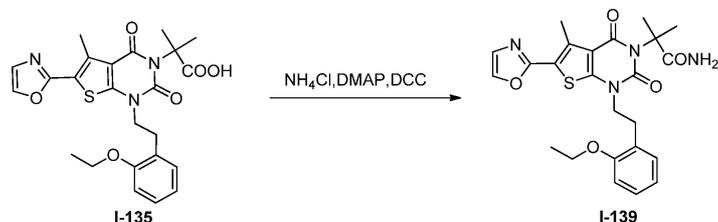
Синтез соединения 11.3. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали Mg (1,0 г, 41,67 ммоль, 2,09 экв.) и  $\text{I}_2$  (10 мг). Затем по каплям добавляли раствор 1-бром-2-этоксibenзола (4,0 г, 19,89 ммоль, 1,00 экв.) в 25 мл ТГФ и полученную смесь нагревали до температуры обратной конденсации в течение 0,5 ч. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , а затем за один раз добавляли оксиран (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) и экстрагировали  $3 \times 50$  мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 2,14 г (65%) 2-(2-этоксифенил)этан-1-ола в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 11.4. В 50-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (20 мл) и 2-(2-этоксифенил)этан-1-ол (1,33 г, 8,00 ммоль, 1,00 экв.). Раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  на бане вода/лед. Затем добавляли  $\text{PPh}_3$  (2,72 г, 10,37 ммоль, 1,30 экв.), имидазол (707 мг, 10,40 ммоль, 1,30 экв.) и  $\text{I}_2$  (2,44 г, 9,61 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл  $\text{NaHSO}_3$  (водн.). Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (0:100). Очистка приводила к получению 1,34 г (61%) 1-этокси-2-(2-йодэтил)бензола в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-135. Соединение I-135 получали из 11.4 и 1.7 аналогично примеру 9. Выделяли белое твердое вещество с общим выходом за две стадии 50%. МС (ИЭР):  $m/z$  484 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  1,37 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,00 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,05 (m, 4H), 6,84 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,38 (d,  $J=0,6$  Гц, 1H), 8,22 (d,  $J=0,6$  Гц, 1H).

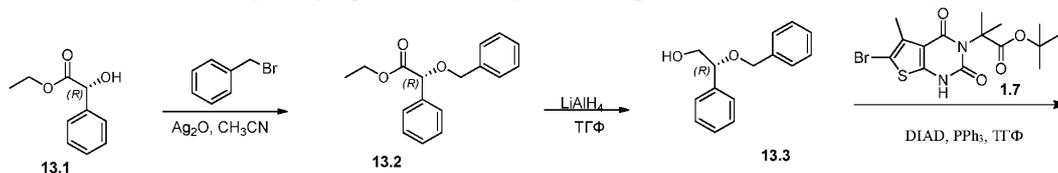
Пример 12. Синтез 2-[1-[2-(2-этоксифенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамида (I-139).

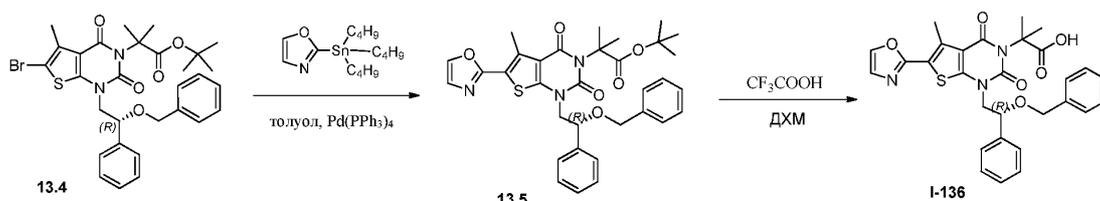


Соединение I-139 получали из соединения I-135 аналогично примеру 10. Выделяли белое твердое вещество с 67% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  505 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  1,41 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 2,98 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,05 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,86 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,95 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

Пример 13. Синтез 2-[1-[2-(бензилокси)-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-136).





Синтез соединения 13.2. В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 13.1 (5,2 г, 28,86 ммоль, 1,00 экв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (250 мл), (бромметил)бензол (14,7 г, 85,95 ммоль, 2,98 экв.),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (10 г, 43,29 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при  $40^\circ\text{C}$  на масляной бане. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 6,38 г (масса неочищенного вещества) 13.2 в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 13.3. В 500-мл круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (200 мл) и 13.2 (6,38 г, 23,60 ммоль, 1,00 экв.). Затем медленно добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (898 мг, 23,66 ммоль, 1,00 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $0^\circ\text{C}$  на бане лед/соль. Затем реакцию гасили путем добавления 2 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 1,80 г (33%) 13.3 в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 13.4. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали тетрагидрофуран (10 мл), промежуточное соединение 1.7 (175 мг, 0,43 ммоль, 1,00 экв.), DIAD (133 мг, 0,66 ммоль, 1,52 экв.),  $\text{PPh}_3$  (173 мг, 0,66 ммоль, 1,52 экв.) и 13.3 (150 мг, 0,66 ммоль, 1,51 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 0,422 г (масса неочищенного вещества) соединения 13.4 в виде желтой маслянистой жидкости.

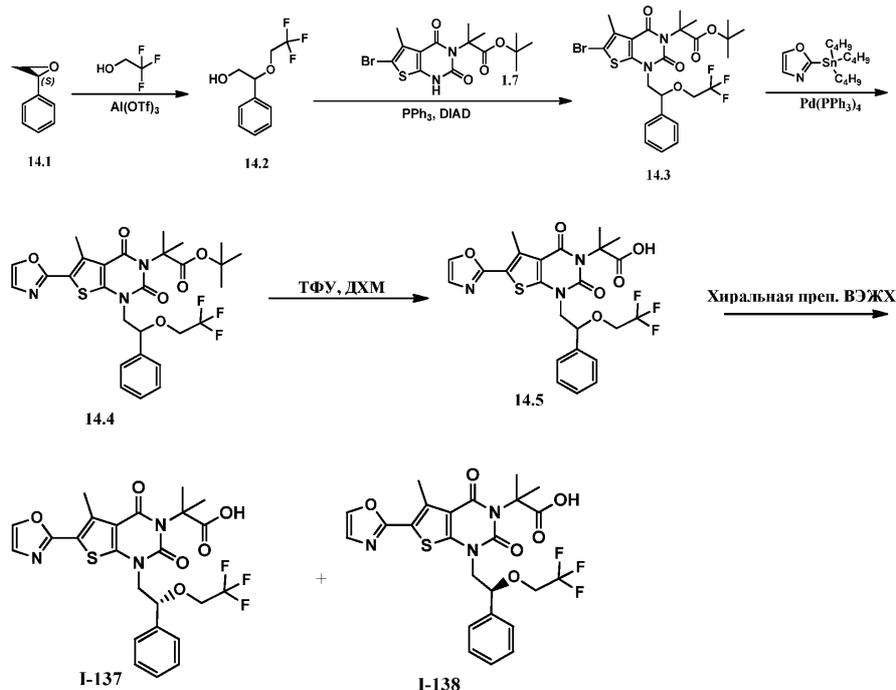
Синтез соединения I-136. Соединение I-136 получали из 13.4 и 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазола аналогично примеру 9. Выделяли белое твердое вещество с 24% выходом за две стадии.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  1,64 (s, 6H), 2,76 (s, 3H),

4,10 (m, 2H), 4,18 (d,  $J=12,9$  Гц, 1H), 4,46 (d,  $J=12,9$  Гц, 1H), 4,80 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,08 (d,  $J=2,1$  Гц, 2H), 7,18 (t,  $J=3,0$  Гц, 3H), 7,42 (m, 6H), 8,24 (d,  $J=0,6$  Гц, 1H).

Пример 14. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[2-фенил-2-(2,2,2-трифторэтокс)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-137) и

Пример 15. (S)-2-метил-2-(5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-(2-фенил-2-(2,2,2-трифторэтокс)этил)-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)пропановая кислота (I-138).



Синтез соединения 14.2. В 25-мл круглодонную колбу помещали (2S)-2-фенилоксиран (1 г, 8,32 ммоль, 1,00 экв.), 2,2,2-трифторэтан-1-ол (5 мл) и бис[(трифторметан)сульфонилокси]алюмилтрифторметансульфонат (197 мг, 0,42 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силика-

гелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 410 мг (22%) 2-фенил-2-(2,2,2-трифторэтокс)этан-1-ола в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 14.3. В 25-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 1.7 (300 мг, 0,74 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{PPh}_3$  (390 мг, 1,49 ммоль, 2,00 экв.), 2-фенил-2-(2,2,2-трифторэтокс)этан-1-ол (310 мг, 1,41 ммоль, 1,89 экв.), DIAD (300 мг, 1,48 ммоль, 1,99 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 260 мг (58%) 14.3 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 14.4. В 50-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 14.3 (260 мг, 0,43 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (74 мг, 0,06 ммоль, 0,14 экв.) и 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазола (231 мг, 0,65 ммоль, 1,43 экв.) в толуоле (10 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при 110°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 150 мг (59%) 14.4 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 14.5. В 50-мл круглодонную колбу помещали 14.4 (150 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). Очистка приводила к получению 70 мг (52%) 14.5 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединений I-137 и I-138. Энантиомеры продукта, полученного на предыдущей стадии (64 мг), очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 15,0% этанола в течение 25 мин); детектор: 220/254 нм. Получали 6,8 мг соединения I-137 (беловатое твердое вещество) и 20 мг соединения I-138 (беловатое твердое вещество).

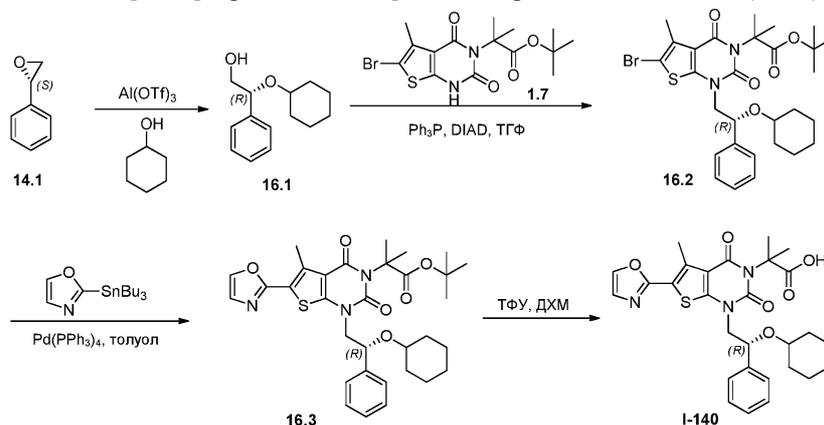
Данные анализа соединения I-137: МС (ИЭР):  $m/z$  538 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 579 ( $\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,82 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,09 (dd,  $J=10,8, 6,9$ , 1H), 4,23 (dd,  $J=11,1, 2,7$ , 1H), 5,05 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

Данные анализа соединения I-138: МС (ИЭР)  $m/z$  538 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 560 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,82 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,09 (dd,  $J=10,8, 6,9$ , 1H), 4,23 (dd,  $J=11,1, 2,7$ , 1H), 5,05 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

Пример 16. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(циклогексилокси)-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-140).



Синтез соединения 16.1. В 50-мл круглодонную колбу помещали  $\text{Al}(\text{OTf})_3$  (237 мг, 0,50 ммоль, 0,05 экв.), циклогексанол (7 мл). После этого по каплям добавляли (2S)-2-фенилоксиран (1,2 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, объединяли органические слои. Полученную смесь промывали водой. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:50). Это приводило к получению 1 г (45%) (2R)-2-(циклогексилокси)-2-фенилэтан-1-ола в виде желтого твердого вещества.

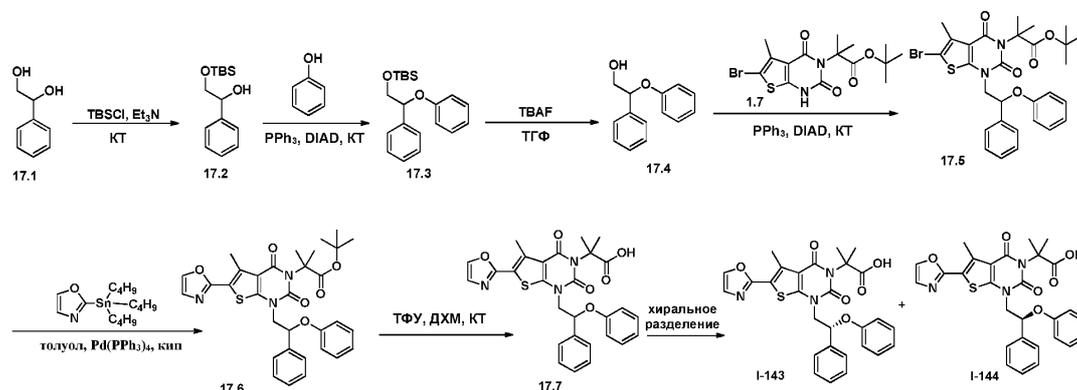
Синтез соединения I-140. Соединение I-140 получали из 16.1 и 1.7 аналогично способу получения 14.5. Выделяли белое полутвердое вещество с 16% выходом по соединению 1.7. МС (ИЭР):  $m/z$  538 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 579 ( $\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,17-1,61 (m, 10H), 1,84 (d,  $J=6,8$ , 6H), 2,86 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 4,97-5,00 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,33-7,50 (m, 5H), 8,00 (s, 1H).

Пример 17. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[(2S)-2-фенокси-2-

фенилэтил]-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-д]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-143) и

Пример 18. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[(2S)-2-фенокси-2-фенилэтил]-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-д]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-144).



Синтез соединения 17.2. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор 1-фенилэтан-1,2-диола (10 г, 72,38 ммоль, 1,00 экв.), TBSCl (22 г, 145,97 ммоль, 2,00 экв.) и триэтиламина (14,7 г, 145,27 ммоль, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день его разбавляли 150 мл H<sub>2</sub>O и смесь экстрагировали 3×80 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). Очистка приводила к получению 17 г (93%) 2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-фенилэтан-1-ола в виде белой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 17.3. В 100-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 17.2 (20 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.), фенол (15 мг, 0,16 ммоль, 2,00 экв.), тетрагидрофуран (3 мл), DIAD (32 мг, 0,16 ммоль, 2,00 экв.) и PPh<sub>3</sub> (41 мг, 0,16 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это приводило к получению 15 мг (58%) трет-бутилдиметил(2-фенокси-2-фенилэтокси)силана в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 17.4. В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 17.3 (1,16 г, 3,53 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). Затем добавляли TBAF (1,8 г, 6,88 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием ПЭ/ЭА (10/1). Очистка приводила к получению 480 мг (63%) 17.4 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 17.7. Соединение 17.7 получали из 17.4 и 1.7 аналогично соединению 14.5. Выделяли неочищенный продукт с 32% выходом за три стадии.

Синтез соединения I-143 и I-144. Неочищенный продукт (110 мг) очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТФУ) и этанол (выдерживали при 15,0% этанола в течение 5 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Указанная очистка приводила к получению 6,6 мг (9%) соединения I-143 в виде белого твердого вещества и 15,9 мг (21%) соединения I-144 в виде белого твердого вещества.

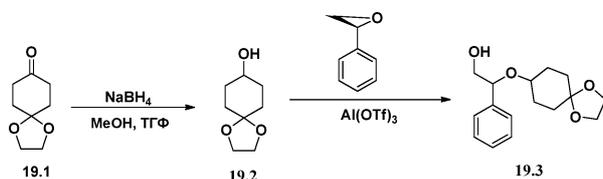
Данные анализа соединения I-143: МС (ИЭР): МС (ИЭР): m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>.

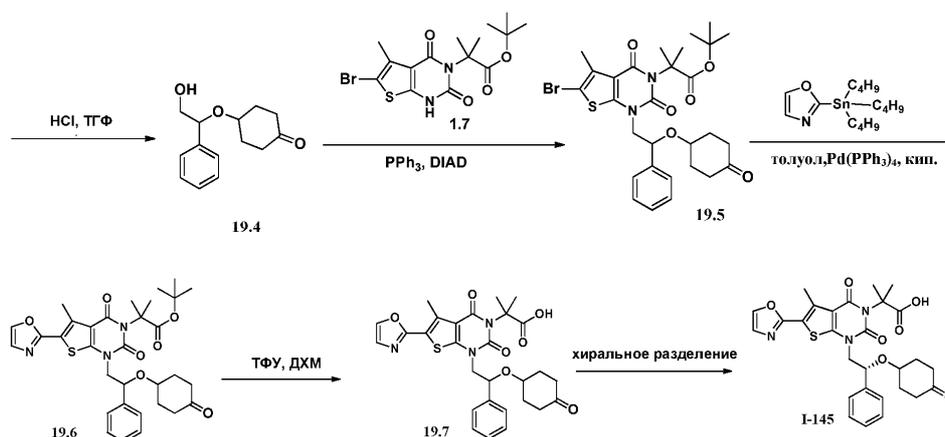
<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): 1,79 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 5,71 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 7,12 (t, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,01 (s, 1H).

Данные анализа соединения I-144: МС (ИЭР): m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): 1,79 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 5,71 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 7,12 (t, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,01 (s, 1H).

Пример 19. Синтез (R)-2-метил-2-(5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-(2-((4-оксоциклогексил)окси)-2-фенилэтил)-1,2-дигидротиено[2,3-д]пиримидин-3(4H)-ил)пропановой кислоты (I-145).





Синтез соединения 19.2. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он (20 г, 128,06 ммоль, 1,00 экв.), метанол (250 мл) и  $\text{NaBH}_4$  (7,3 г, 198,23 ммоль, 1,55 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 150 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (нас. водн.). Полученный раствор экстрагировали 2×300 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 19,6 г (97%) 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 19.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол (10 г, 63,21 ммоль, 3,80 экв.), (2S)-2-фенилоксиран (2 г, 16,65 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{Al}(\text{OTf})_3$  (197 мг, 0,42 ммоль, 0,02 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 2,7 г (масса неочищенного вещества) 19.3 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

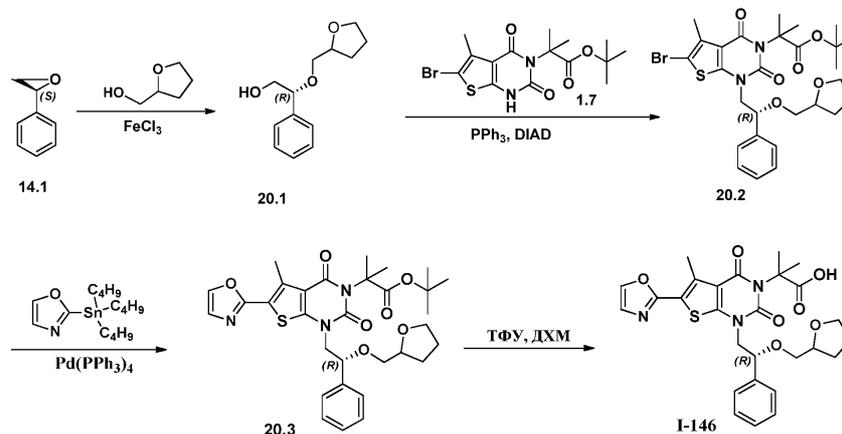
Синтез соединения 19.4. В 50-мл круглодонную колбу помещали 19.3 (2,7 г, 9,70 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (15 мл) и хлороводород (18%) (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70°C. Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл карбоната натрия (водн.). Полученный раствор экстрагировали 2×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 1,6 г (70%) 19.4 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 19.7. Соединение 19.7 получали из 19.4 и 1.7 аналогично соединению 14.5. Выделяли светло-желтое твердое вещество с 21% выходом за три стадии.

Синтез соединения I-145. Неочищенный продукт (58 мг) очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 25,0% этанола в течение 25 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 20,1 мг белого твердого продукта. МС (ИЭР):  $m/z$  552 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,25 (m, 1H), 1,55 (m, 7H), 1,82 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,33-7,51 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

Пример 20. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-(оксолан-2-илметокси)-2-фенилэтил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-146).



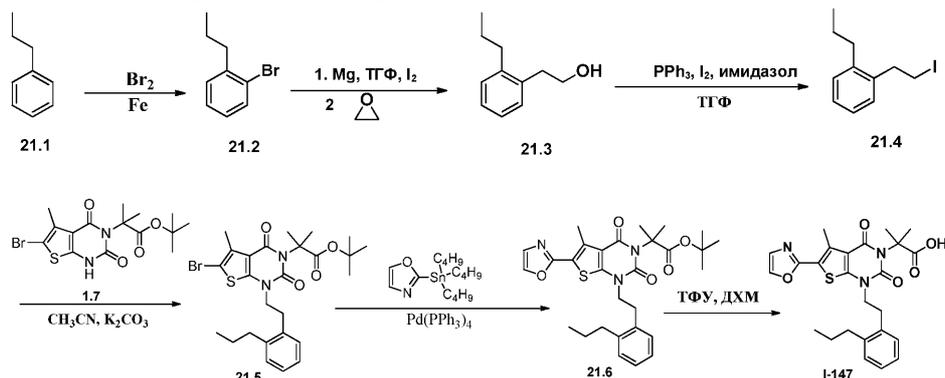
Синтез соединения 20.1. В 50-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в защитной

атмосфере азота, помещали (2R)-2-фенилоксиран (1 г, 8,32 ммоль, 1,00 экв.), оксолан-2-илметанол (5 мл) и  $\text{FeCl}_3$  (68 мг, 0,42 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×10 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). Очистка приводила к получению 360 мг (19%) 20.1 в виде белой маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-146. Соединение I-146 получали из 20.1 и 1.7 аналогично соединению 14.5. МС (ИЭР):  $m/z$  562 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  7,99 (s, 1H), 7,48-7,29 (m, 6H), 4,93-4,92 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,59-3,41 (m, 1H), 3,32-3,13 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,68-1,47 (m, 1H).

Пример 21. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[2-(2-пропилфенил)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-147).



Синтез соединения 21.2. В 250-мл круглодонную колбу помещали пропилбензол (20 г, 166,40 ммоль, 1,00 экв.) и Fe (10 г, 178,57 ммоль, 1,07 экв.). После этого по каплям добавляли  $\text{Br}_2$  (26,6 г, 166,45 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл  $\text{NaHSO}_3$  (водн.). Смесь экстрагировали 3×100 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка приводила к получению 29,4 г (масса неочищенного вещества) 1-бром-2-пропилбензола в виде желтой маслянистой жидкости.

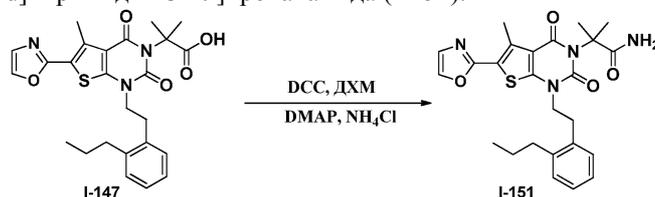
Синтез соединения 21.3. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, выдерживаемую в атмосфере азота, помещали  $\text{I}_2$  (10 мг, 0,04 ммоль) и Mg (500 мг, 20,83 ммоль, 2,07 экв.). Затем в колбу по каплям добавляли 1-бром-2-пропилбензол (2,0 г, 10,05 ммоль, 1,00 экв.), растворенный в тетрагидрофуране (50 мл), и смесь нагревали до температуры обратной конденсации. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до 0°C, а затем за один раз добавляли оксиран (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 5 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 0,24 г (15%) 2-(2-пропилфенил)этан-1-ола в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 21.4. В 50-мл круглодонную колбу помещали 2-(2-пропилфенил)этан-1-ол (240 мг, 1,46 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{PPh}_3$  (498 мг, 1,90 ммоль, 1,30 экв.),  $\text{I}_3$  (446 мг), имидазол (129 мг) и дихлорметан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 30°C. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл  $\text{NaHSO}_3$  (водн.). Полученный раствор экстрагировали 2×50 мл дихлорметана, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:100). Очистка приводила к получению 200 мг (50%) 1-(2-(2-пропилфенил)этил)-2-пропилбензола в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-147. Соединение I-147 получали из 21.4 и 1.7 аналогично примеру 9. Выделяли белое твердое вещество с 45% выходом за три стадии. МС (ИЭР):  $m/z$  538 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц): 1,30 (t, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,95 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,8 (s, 3H), 3,13 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 7,10-7,15 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).

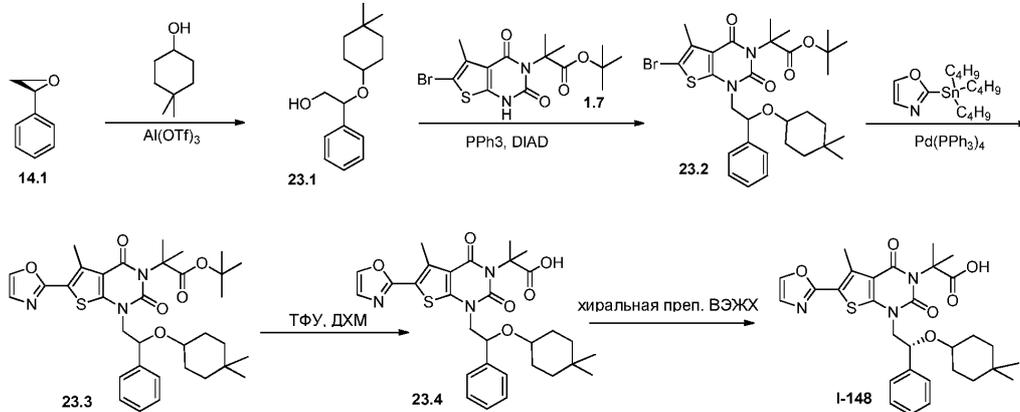
Пример 22. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[2-(2-пропилфенил)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропанамида (I-151).



Соединение I-151 получали аналогично соединению I-121 (пример 4). Выделяли белое твердое вещество с 11% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  464 ( $M-NH_2$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц): 1,05 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,83 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,11 (t, 3H), 4,11 (t, 2H), 7,19 (ArH, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Пример 23. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4,4-диметилциклогексил)окси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-148).

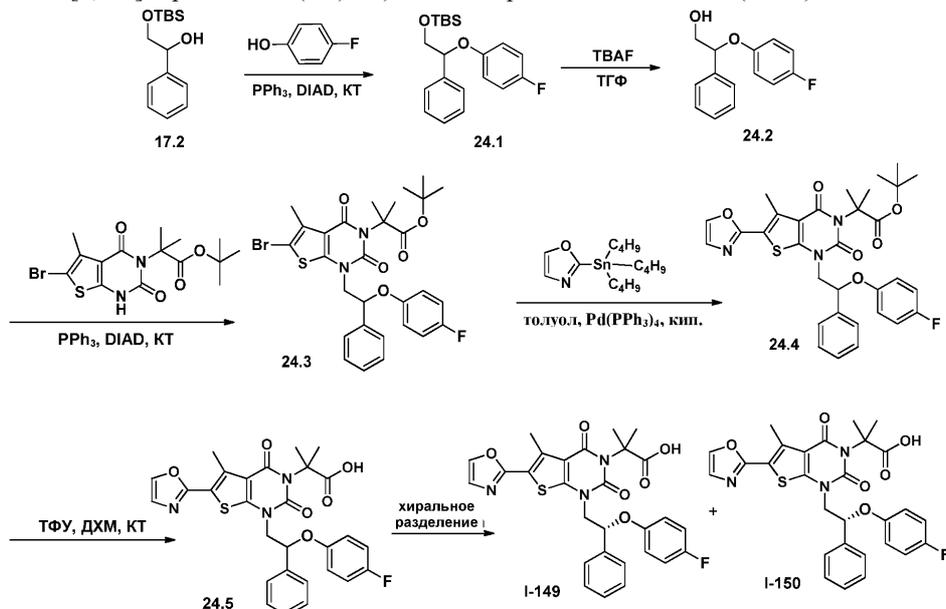


Синтез соединения 23.4. Соединение 23.4 получали аналогично способу получения соединения 14.5 путем замены 2,2,2-трифторэтан-1-ола на 4,4-диметилциклогексанол. Выделяли белое твердое вещество с 34% выходом по соединению 1.7.

Очистка соединения I-148. Неочищенное соединение 23.4 очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТФУ) и этанол (0,1% ТФУ) (выдерживали при 5,0% этанола (0,1% ТФУ) в течение 8 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Очистка приводила к получению 73 мг (36,5%) соединения I-148 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  566 ( $M+H$ )<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц): 0,62 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 1,02 (m, 3H), 1,24 (m, 1H), 1,51 (m, 4H), 1,81 (d, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 8,01 (s, 1H).

Пример 24. Синтез (R)-2-(1-(2-(4-фторфенокси)-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-149) и

Пример 25. Синтез (S)-2-(1-(2-(4-фторфенокси)-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-150).



Синтез соединения 24.2. 2-(4-фторфенокси)-2-фенилэтан-1-ол (24.2) получали аналогично способу получения 17.4 путем замены фенола на 4-фторфенол. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость примерно с 31% выходом (масса неочищенного вещества).

Синтез соединения 24.5. Соединение 24.5 получали аналогично соединению 14.5. Выделяли белое твердое вещество с 28% выходом по соединению 1.7.

Очистка соединения I-149 и соединения I-150. Энантиомеры соединения 24.5 (140 мг) разделяли

путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТФУ) и этанол (выдерживали при 15,0% этанола в течение 30 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 48,1 мг белого твердого продукта.

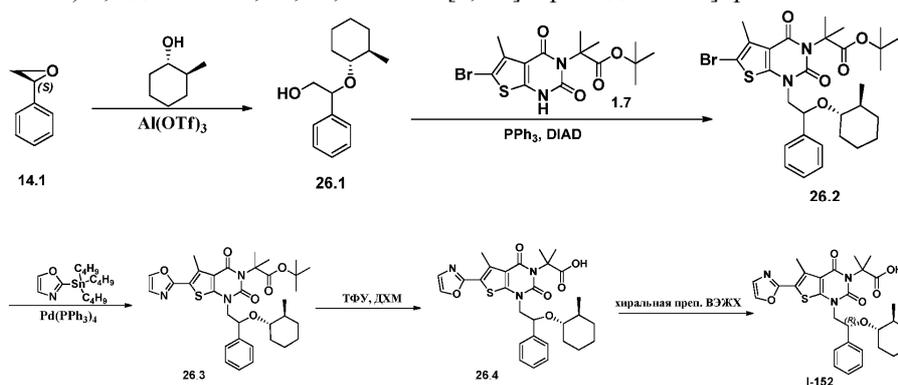
Данные анализа соединения I-149: МС (ИЭР):  $m/z$  550 (M+H)<sup>+</sup>, 591 (M+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 1,79 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 4,20 (dd, J=14,7, 8,7, 1H), 4,36 (dd, J=14,7, 3,9, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,77-6,89 (m, 4H), 7,29-7,53 (m, 6H), 7,99 (s, 1H).

Данные анализа соединения I-150: МС (ИЭР)  $m/z$  550 (M+H)<sup>+</sup>, 591 (M+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,79 (s, 6H), 2,8 (s, 3H), 4,20 (dd, J=14,7, 8,7, 1H), 4,36 (dd, J=14,7, 3,9, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,77-6,89 (m, 4H), 7,29-7,53 (m, 6H), 7,99 (s, 1H).

Пример 26. Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-[[[1S,2S)-2-метилциклогексил]окси]-2-фенилэтил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-152).



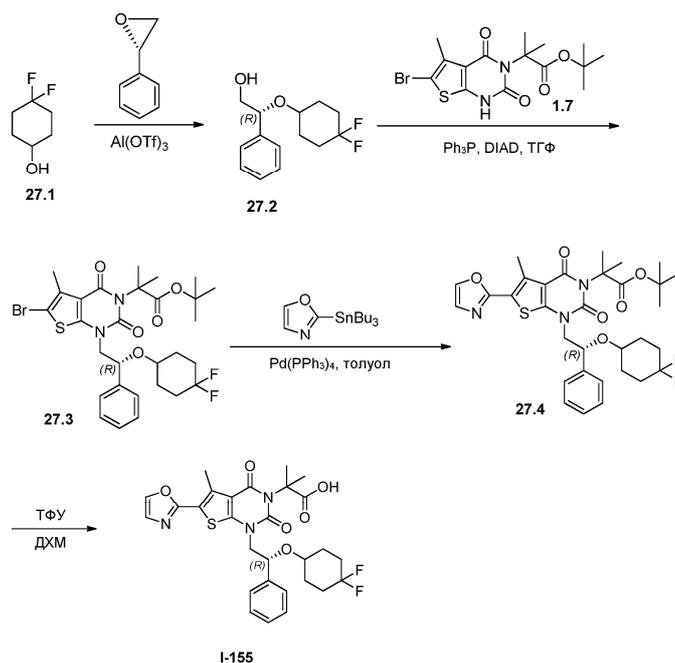
Синтез соединения 26.1. Соединение 26.1 получали аналогично соединению 14.2 путем замены 2,2,2-трифторэтан-1-ола на метилциклогексан-1-ол. Выделяли бесцветную жидкость с 18% выходом.

Синтез соединения 26.4. Соединение 26.4 получали аналогично соединению 14.5. Выделяли белое твердое вещество с примерно 34% выходом по соединению 1.7.

Очистка соединения I-152. Энантимеры 26.4 (110 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,2% ТЭА) и этанол (0,2% ТЭА) (выдерживали при 2,0% этанола (0,2% ТЭА) в течение 20 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Очистка приводила к получению 58,7 мг (53%) соединения I-152 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  552 (M+H)<sup>+</sup>, 615 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,76 (d, J=6,3, 2H), 0,86 (d, J=6,6 2H), 1,07 (m, 2H), 1,50 (m, 5H), 1,81 (s, 6H), 2,00 (d, J=14,1, 1H), 2,80 (m, 4H), 3,91 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 7,29-7,49 (m, 6H), 8,00 (s, 1H).

Пример 27. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4,4-дифторциклогексил)окси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-155).



Синтез соединения 27.2. Соединение 27.2 получали аналогично соединению 14.2 путем замены

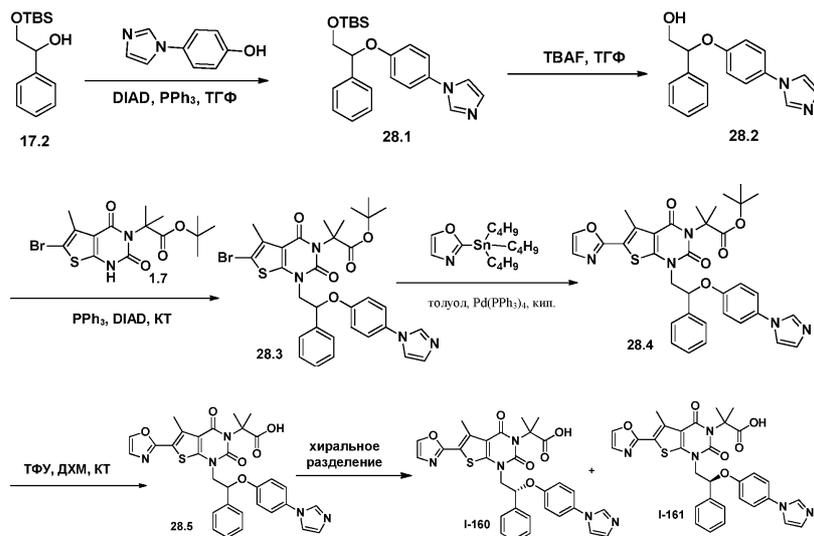
2,2,2-трифторэтан-1-ола на 4,4-дифторциклогексан-1-ол. Выделяли желтую маслянистую жидкость с 18% выходом.

Синтез соединения I-155. Соединение I-155 получали аналогично соединению 14.5. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с общим 2% выходом по соединению 1.7. МС (ИЭР):  $m/z$  574 (M+H)<sup>+</sup>, 596 (M+Na)<sup>+</sup>, 637 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN): 5,154-1,74 (m, 8H), 1,77 (d, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,37-7,52 (m, 5H), 7,90 (s, 1H).

Пример 28. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[4-(1H-имидазол-1-ил)фенокси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-160) и

Пример 29. Синтез 2-[1-[(2S)-2-[4-(1H-имидазол-1-ил)фенокси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-161).



Синтез соединения 28.2. 2-[4-(1H-имидазол-1-ил)фенокси]-2-фенилэтан-1-ол (28.2) получали аналогично соединению 17.4 путем замены фенола на 4-(1H-имидазол-1-ил)фенол. Выделяли белое твердое вещество с 25% выходом по соединению 17.2.

Синтез соединения 28.5. Соединение 28.5 получали аналогично соединению 14.5 путем замены 14.2 на 28.2. Выделяли белое твердое вещество примерно с 32% выходом по соединению 1.7.

Очистка соединений I-160 и I-161. Энантиомеры 28.5 (148 мг, 0,25 ммоль) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТФУ) и этанол (0,1% ТФУ) (выдерживали при 30% этанола в течение 70 мин); детектор: 220/254 нм. Фракцию с временем удерживания 49,5 мин собирали и концентрировали в вакууме с получением 0,019 г (26%) I-160 в виде белого твердого вещества. Фракцию с временем удерживания 42,0 мин собирали и концентрировали в вакууме с получением 0,023 г I-161 в виде белого твердого вещества.

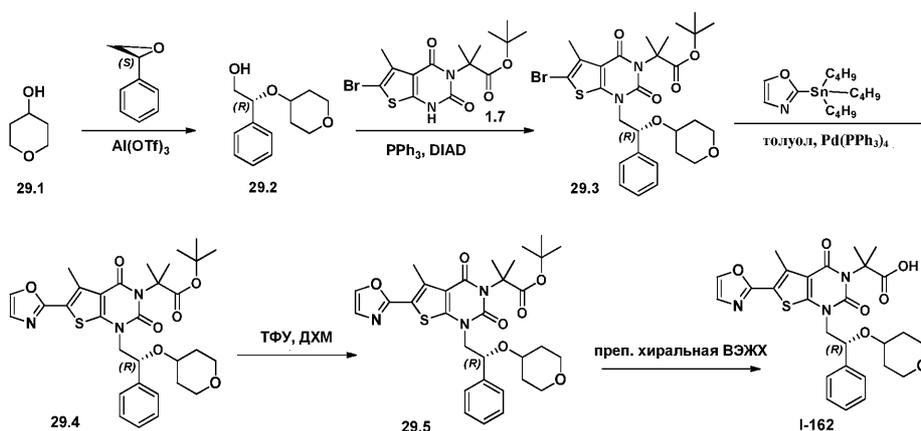
Данные анализа соединения I-160: МС (ИЭР):  $m/z$  598 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 1,76 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,80 (d, J=11,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,44 (m, 8H), 7,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Данные анализа соединения I-161: МС (ИЭР):  $m/z$  598 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 1,76 (d, J=1,8 Гц, 6H), 2,74 (s, 3H), 4,26 (dd, J=9,0 Гц, 15,0 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=3,9 Гц, 14,7 Гц, 1H), 5,81 (dd, J=3,6 Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,27-7,52 (m, 8H), 7,68 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,97 (d, J=0,6 Гц, 1H), 9,18 (s, 1H).

Пример 29. Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-илокси)-2-фенилэтил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-162).



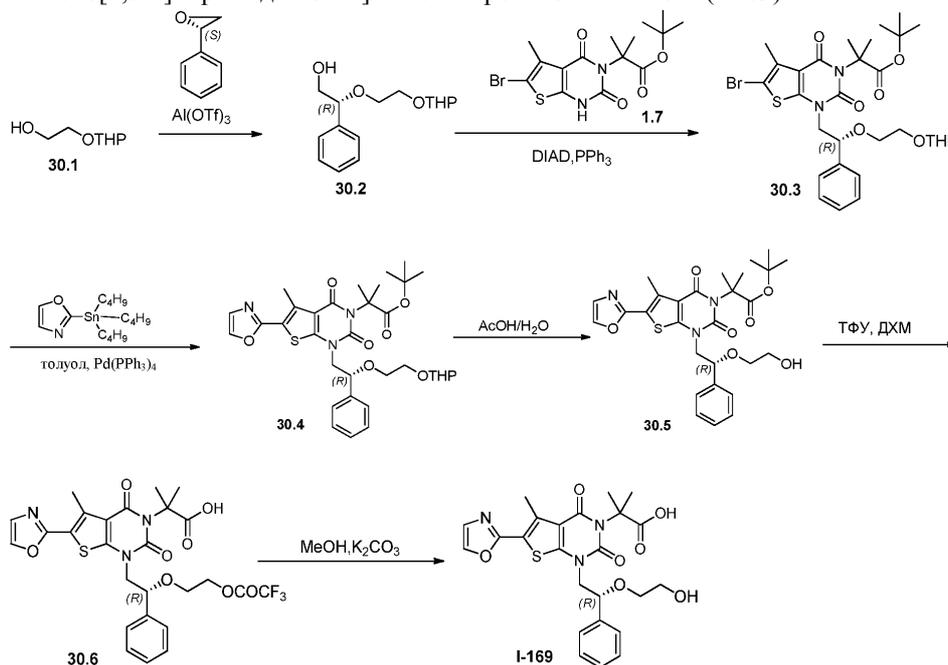
Синтез соединения 29.2. (2R)-2-(оксан-4-илокси)-2-фенилэтан-1-ол (29.2) получали аналогично соединению 14.2 путем замены 2,2,2-трифторэтан-1-ола на оксан-4-ол. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с 21% выходом.

Синтез соединения 29.5. Соединение 29.5 получали аналогично соединению 14.5 путем замены 14.2 на 29.2. Выделяли белое твердое вещество с 80% выходом по соединению 1.7.

Очистка соединения I-162. Соединение 29.5 (150 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.) повторно очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТФУ) и этанол (с 0,1% ТФУ; выдерживали при 30% этанола в течение 13 мин); детектор: 220/254 нм. Собирали фракцию с временем удерживания 8,5 мин. Из этой фракции получали 0,050 г I-162 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  540 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 1,20 (m, 2H), 1,70 (m, 8H), 2,80 (s, 3H), 3,21-3,50 (m, 5H), 3,82 (s, 1H), 4,17 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,91 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,40 (m, 6H), 8,24 (s, 1H), 12,44 (s, 1H).

Пример 30. 2-[1-[(2R)-2-(2-гидроксиэтокси)-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановая кислота (I-169).



Синтез соединения 30.2. Соединение 30.2 получали из 2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этанола аналогично способу синтеза соединения 14.2. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с 5% выходом.

Синтез соединения 30.4. Соединение 30.4 получали аналогично соединению 14.4. Выделяли желтое твердое вещество с общим 40% выходом из соединений 30.2 и 1.7.

Синтез соединения 30.5. В 25-мл круглодонную колбу помещали 30.4 (150 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), AcOH (4 мл) и воду (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 35°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме.

Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием ПЭ/ЭА (2:1). Неочищенный продукт (100 мг) очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: CHIRALPAK AD-H SFC, 5×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,2% ТЭА) и этанол (0,2% ТЭА)

(выдерживали при 10% этанола (0,2% ТЭА) в течение 17 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Собирали фракцию с временем удерживания 12,9 мин. Концентрирование приводило к получению 25 мг (17%) 30.5 в виде белого твердого вещества.

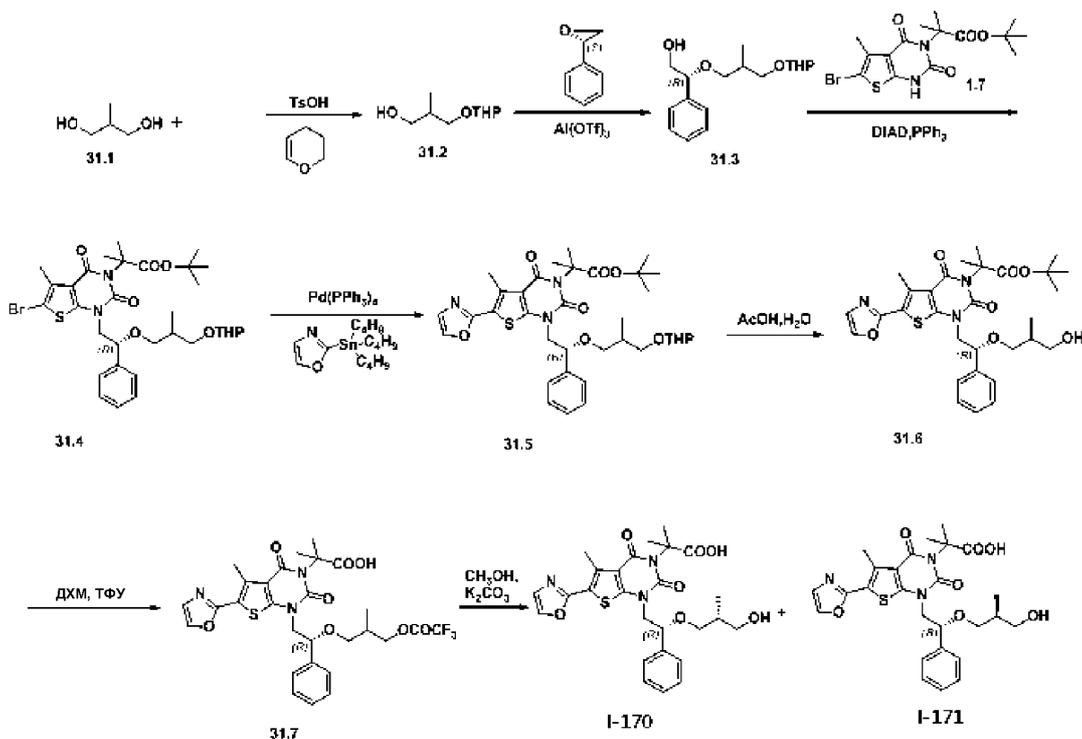
Синтез соединения 30.6. В 25-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (5 мл), 30.5 (20 мг, 0,04 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Очистка приводила к получению 0,020 г (масса неочищенного вещества) 30.6 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-169. В 25-мл круглодонную колбу помещали метанол (5 мл), 30.6 (20 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв.) и карбонат калия (30 мг, 0,22 ммоль, 6,46 экв.). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (30 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; мобильная фаза: вода (50 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (от 5,0%  $\text{CH}_3\text{CN}$  до 45,0% за 10 мин, до 95,0% за 2 мин и снова до 5,0% за 2 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Эта процедура приводила к получению 0,013 г (77%) соединения I-169 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  500 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  1,80 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 3H), 3,59 (q, J=6,0 Гц, 2H), 4,03 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,15 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (t, J=6,8 Гц, 2H), 7,48 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H).

Пример 31. Синтез 2-(1-((R)-2-((R)-3-гидрокси-2-метилпропокси)-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидропиридино[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-170) и

Пример 32. Синтез 2-(1-((R)-2-((S)-3-гидрокси-2-метилпропокси)-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидропиридино[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-171).



Синтез соединения 31.2. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 2-метилпропан-1,3-диол (20 г, 221,92 ммоль, 1,00 экв.) и 4-метилбензол-1-сульфонокислоту (11 мг, 0,06 ммоль). Затем добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (5 г, 59,44 ммоль, 0,27 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 6,9 г (18%) 2-метил-3-(оксан-3-илокси)пропан-1-ола в виде светло-желтой жидкости.

Синтез соединения 31.3. Соединение 31.3 получали из 31.2 аналогично способу синтеза соединения 14.2. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с 5% выходом.

Синтез соединения 31.7. Соединение 31.7 получали аналогично соединению 30.6. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с общим 30% выходом из соединений 31.3 и 1.7.

Синтез соединений I-170 и I-171. В 50-мл круглодонную колбу помещали метанол (5 мл), соединение 31.7 (100 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) и метанпероксид калия (50 мг, 0,36 ммоль, 2,24 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (100 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (50 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (от 10%  $\text{CH}_3\text{CN}$  до 27% за 2 мин, выдерживали при 27% в течение 15 мин, до 95% за

2 мин, снова до 10% за 2 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Очистка приводила к получению 0,024 г (57%) соединения I-170 в виде белого твердого вещества ( $t_R = 10,28$  мин) и 0,023 г (57%) соединения I-171 также в виде белого твердого вещества ( $t_R = 11,62$  мин).

Данные анализа соединения I-170: МС (ИЭР):  $m/z$  528 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

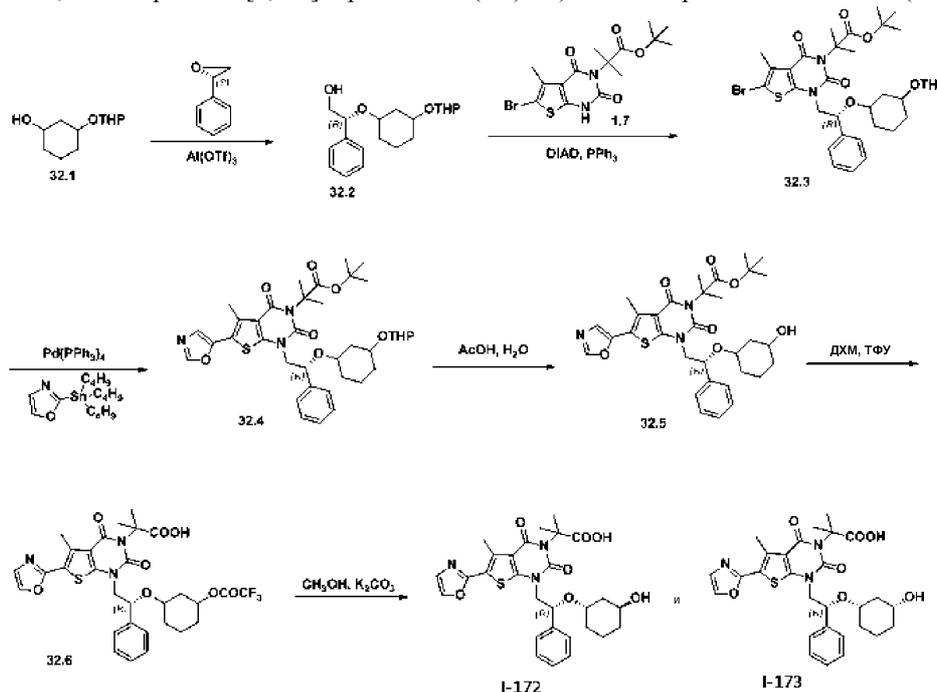
<sup>1</sup>H ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  0,74-0,81 (m, 3H), 1,81 (m, 7H), 2,83 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,98 (s, 1H).

Данные анализа соединения I-171: МС (ИЭР):  $m/z$  528 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  0,74-0,81 (m, 3H), 1,81 (m, 7H), 2,83 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,98 (s, 1H).

Пример 32. Синтез 2-(1-((R)-2-(((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)окси)-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-172) и

Пример 33. 2-(1-((R)-2-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)окси)-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановая кислота (I-173).



Синтез соединения 32.6. Соединение 32.6 получали из соединений 32.1 и 1.7 аналогично способу синтеза соединения 30.6. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с общим 14% выходом по соединению 1.7 (1% по соединению 32.1).

Синтез соединений I-172 и I-173. В 50-мл круглодонную колбу помещали метанол (5 мл), соединение 32.6 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) и карбонат калия (80 мг, 0,58 ммоль, 3,76 экв.). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (100 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (50 мМ  $NH_4HCO_3$ ) и  $CH_3CN$  (от 17,0%  $CH_3CN$  до 40% за 10 мин, до 95,0% за 2 мин и снова до 17,0% за 2 мин); детектор: УФ 254, 220 нм. Очистка приводила к получению 17,2 мг (42%) соединения I-172 в виде белого твердого вещества и 16,1 мг (40%) соединения I-173 также в виде белого твердого вещества.

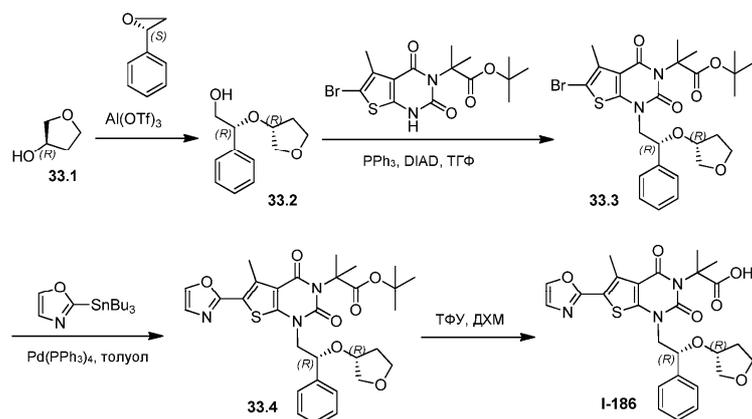
Данные анализа соединения I-172: МС (ИЭР):  $m/z$  554 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  0,88 (m, 1H), 1,20 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 2,10 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 7,29 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,35 (dd,  $J=6,8, 14,4$  Гц, 1H), 7,43 (dd,  $J=7,6, 15,2$  Гц, 2H), 7,50 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,99 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H).

Данные анализа соединения I-173: МС (ИЭР):  $m/z$  554 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  1,20 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,82 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,47 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,33 (d,  $J=12,8$  Гц, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (t,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,43 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,50 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,99 (s, 1H).

Пример 33. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-[(3R)-оксолан-3-илокси]-2-фенилэтил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-186).

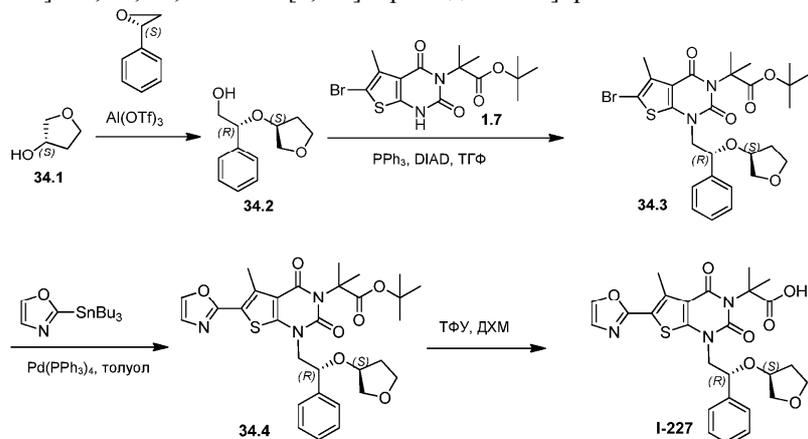


Синтез соединения 33.4. Соединение 33.4 получали из соединения 33.1 аналогично способу синтеза соединения 14.4. Выделяли белое твердое вещество с общим 6% выходом по соединению 33.1.

Синтез соединения I-186. В 50-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (5 мл), соединение 33.4 (120 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (100:1). Полученный таким образом продукт (100 мг) повторно очищали путем препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): колонка: C18 с силикагелем; мобильная фаза: ацетонитрил:вода = 0:100 с градиентом до ацетонитрил:вода = 100:0 за 25 мин; детектор: УФ 254 нм. Очистка приводила к получению 72,7 мг (67%) соединения I-186 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  526 (M+H)<sup>+</sup>, 548 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,59-1,60 (m, 6H), δ 1,64-1,67 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,49-3,55 (m, 2H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,77-4,80 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 6H), 8,19 (s, 1H).

Пример 34. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]-2-фенилэтил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-227).

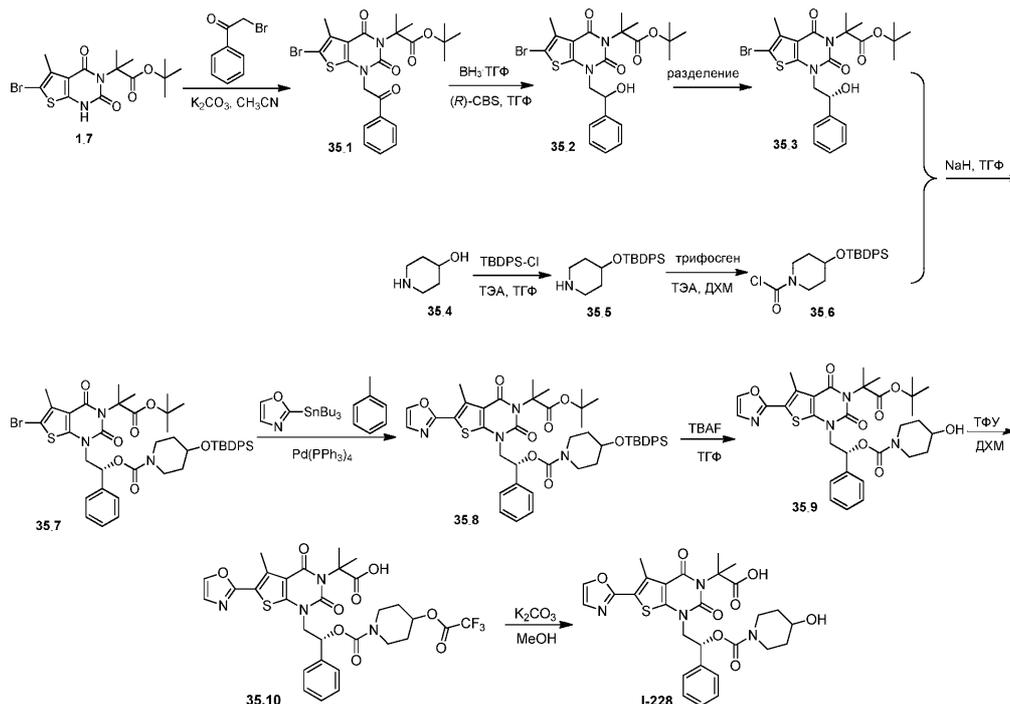


Синтез соединения 34.4. Соединение 34.4 синтезировали аналогично способу синтеза соединения 33.4. Выделяли белое твердое вещество с общим 12% выходом по соединению 34.1.

Синтез соединения I-227. В 50-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (5 мл), 34.4 (170 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (100:1). Полученный таким образом продукт (120 мг) повторно очищали путем препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): колонка: C18 с силикагелем; мобильная фаза: ацетонитрил:вода = 0:100 с градиентом до ацетонитрил:вода = 100:0 за 29 мин; детектор: УФ 254 нм. Очистка приводила к получению 53,3 мг (35%) соединения I-227 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  526 (M+H)<sup>+</sup>, 548 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,59-1,60 (m, 6H), 1,64-1,67 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 4H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 2H), 4,89-4,95 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,4 3 (t, J=7,6, 2H), 7,51 (d, J=7,2, 2H), 7,98 (s, 1H).

Пример 35. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонилокси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-228).



Синтез соединения 35.5. В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор пиперидин-4-ола (4 г, 39,55 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл), ТЭА (12 г, 118,59 ммоль, 3,00 экв.) и трет-бутил(хлор)дифенилсилан (16 г, 58,21 ммоль, 1,47 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 1,1 г (8%) 4-[(трет-бутилдифенилсиллил)окси]пиперидина в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 35.6. В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-[(трет-бутилдифенилсиллил)окси]пиперидина (1,00 г, 2,95 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл), триэтиламин (780 мг, 7,71 ммоль, 2,62 экв.), дитрихлорметилкарбонат (2,07 г, 6,98 ммоль, 2,37 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего его разбавляли 40 мл ДХМ и промывали  $3 \times 15$  мл воды и  $2 \times 20$  мл хлорида натрия (нас.). Объединенные органические растворы сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). Очистка приводила к получению 1,15 г (97%) 35.6 в виде светло-желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 35.1. В раствор промежуточного соединения 1.7 (1,5 г, 3,72 ммоль, 1,00 экв.) в  $CH_3CN$  (20 мл) добавляли карбонат калия (1,54 г, 11,14 ммоль, 3,00 экв.) и 2-бром-1-фенилэтан-1-он (770 мг, 3,87 ммоль, 1,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 30$  мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали  $2 \times 40$  мл хлорида натрия (нас.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 1,8 г (93%) 35.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 35.2. В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 35.1 (1,5 г, 2,88 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) и (R)-CBS (239 мг, 0,86 ммоль, 0,30 экв.). После этого по каплям добавляли раствор  $VH_3$ -ТГФ (4 мл, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) при перемешивании в течение 8 ч. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 15 мл  $NH_4Cl$  (нас.). Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 20$  мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали  $2 \times 30$  мл хлорида натрия (нас.). Смесь сушили и концентрировали. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:15). Очистка приводила к получению 1,4 г (93%) 35.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 35.3. Энантимеры соединения 35.2 (1,4 г, 2,67 ммоль, 1,00 экв.) разделяли путем препаративной SFC в следующих условиях: колонка: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3,  $5 \times 25$  см, 5 мкм; мобильная фаза:  $CO_2$  (80%), метанол (20%); детектор: УФ 254 нм. Очистка приводила к получению 0,98 г 35.3 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 35.7. В раствор 35.3 (300 мг, 0,57 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли гидрид натрия (69 мг, 1,73 ммоль, 3,00 экв., 60%) при  $0^\circ C$  в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешива-

ли в течение 30 мин, а затем добавляли раствор 35.6 (238 мг, 0,59 ммоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 2×20 мл хлорида натрия (нас.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:6). Очистка приводила к получению 360 мг (71%) 35.7 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 35.8. В 25-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 35.7 (140 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28 мг, 0,02 ммоль, 0,15 экв.), 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазол (85 мг, 0,24 ммоль, 1,51 экв.) и толуол (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:40). Очистка приводила к получению 100 мг (72%) 35.8 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

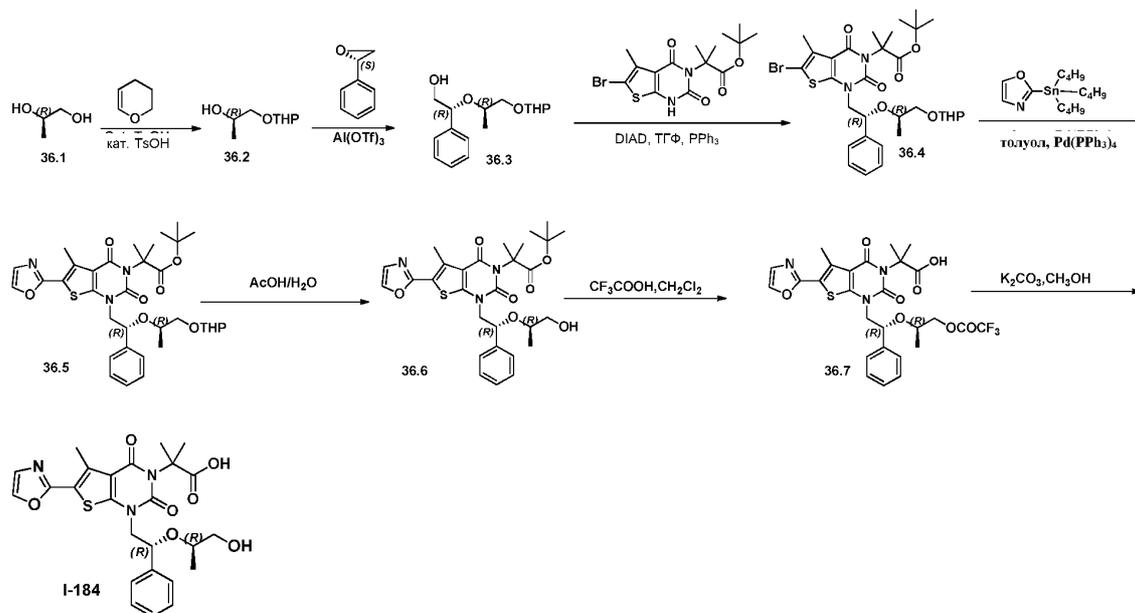
Синтез соединения 35.9. В 50-мл круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (5 мл) и 35.8 (100 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.). После этого по частям добавляли TBAF (33 мг, 0,13 ммоль, 1,11 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 0,5 мл воды. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 50 мг (69%) 35.9 в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 35.10. В 50-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (5 мл), 35.9 (50 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.) и трифторуксуную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (100:1). Очистка приводила к получению 40 мг (масса неочищенного вещества) 35.10 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-228. В 50-мл круглодонную колбу помещали 35.10 (40 мг, 0,06 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (21 мг, 0,15 ммоль, 2,58 экв.) и метанол (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества. pH фильтрата доводили до 6 при помощи ТФУ. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (100:1). Очистка приводила к получению 22,7 мг (66%) соединения I-228 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 583 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,05-1,40 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,03-3,23 (m, 2H), 3,50-4,16 (m, 4H), 4,33-4,43 (m, 1H), 6,19-6,22 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,36-7,51 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

Пример 36. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[[[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]окси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-184).

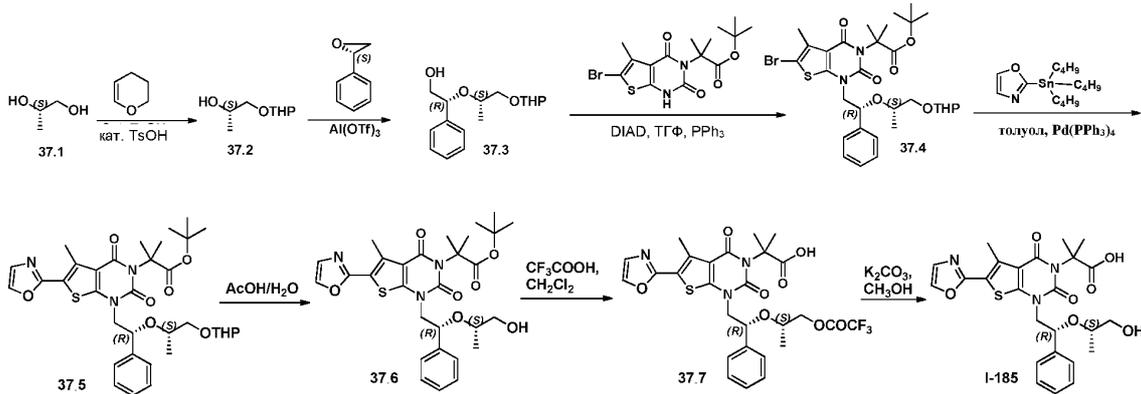


Соединение I-184 получали аналогично примеру 31. Очистка: тонкослойная хроматография с использованием мобильной фазы дихлорметан/метанол (40:1). Выделяли белое твердое вещество с общим 0,17% выходом по соединению 36.1. МС (ИЭР): m/z 514 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,94 (s, 3H), 1,75-1,78 (d, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,42-3,47 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 7,24-7,50 (m, 6H), 7,94 (s, 1H).

Пример 37. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[[[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]окси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-

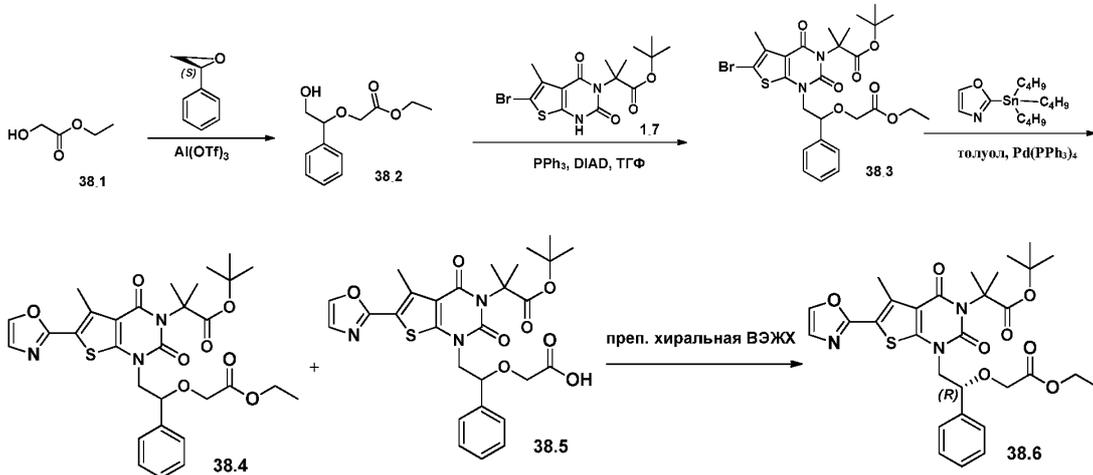
оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-185).



Соединение I-185 синтезировали аналогично примеру 31. Выделяли белое твердое вещество с общим 0,061% выходом по соединению 37.1. МС (ИЭР):  $m/z$  514 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,94 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 5,03-5,08 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 6H), 7,94 (s, 1H).

Пример 38. Синтез промежуточного соединения 38.6.



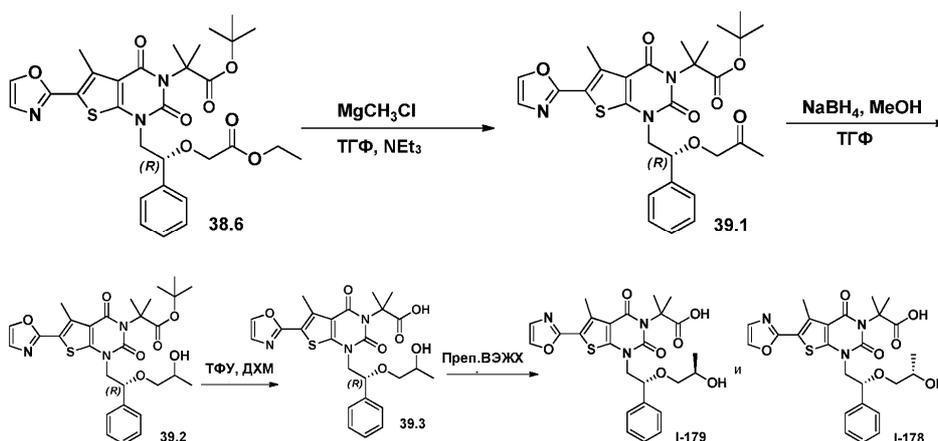
Синтез соединения 38.4. Соединение 38.4 получали из 38.1 аналогично способу синтеза соединения 14.4. Выделяли белое твердое вещество с общим 16% выходом по соединению 1.7 (1,1% по соединению 38.1). Также выделяли побочный продукт 38.5.

Синтез соединения 38.6. Энантиомеры 38.4 (240 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка:

Chiralpak IC (SFC), 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 25,0% этанола в течение 25 мин); детектор: УФ 220/254. Получали 160 мг белого твердого продукта.

Пример 39. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-гидроксипропокси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-179) и

Пример 40: 2-[1-[(2R)-2-[(2S)-2-гидроксипропокси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановая кислота (I-178).



Синтез соединения 39.1. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 38.6 (160 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (20 мл) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (54,1 мг, 0,54 ммоль, 2,00 экв.). После этого по частям добавляли хлор(метил)магний (0,26 мл, 3 М). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при  $-50^\circ\text{C}$ . Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (нас. водн.). Полученный раствор экстрагировали  $2 \times 30$  мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:15). Очистка приводила к получению 40 мг (26%) 39.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 39.2. В 25-мл круглодонную колбу помещали 39.1 (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.), метанол (10 мл) и  $\text{NaBH}_4$  (2,6 мг, 0,07 ммоль, 0,98 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали  $2 \times 15$  мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили в печи при пониженном давлении. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 30 мг (75%) 39.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 39.3. В 25-мл круглодонную колбу помещали 39.2 (30 мг, 0,05 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (5 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем тонкослойной хроматографии с использованием мобильной фазы дихлорметан/метанол (20:1) с получением 20 мг (74%) 39.3 в виде белого твердого вещества.

Разделение соединений I-179 и I-178. Энантиомеры 39.3 (20 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм,  $19 \times 150$  мм; мобильная фаза: вода (50 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (от 5,0%  $\text{CH}_3\text{CN}$  до 95,0% за 10 мин, выдерживали при 95,0% в течение 2 мин, затем снова до 5,0% за 2 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Очистка приводила к получению 6,7 мг (34%,  $t_R = 8,55$  мин) соединения I-179 в виде белого твердого вещества и 2,3 мг (12%,  $t_R = 9,47$  мин) соединения I-178 в виде белого твердого вещества.

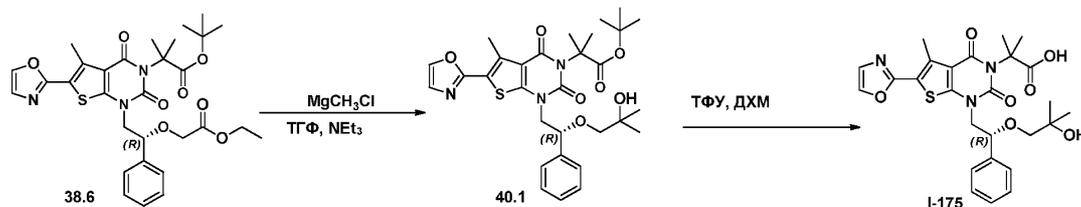
Данные анализа соединения I-179: МС (ИЭР):  $m/z$  514 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,94 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 7,22-7,46 (m, 6H), 7,92 (s, 1H).

Данные анализа соединения I-178: МС (ИЭР):  $m/z$  514 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,94 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 7,22-7,48 (m, 6H), 7,93 (s, 1H).

Пример 40. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-175).



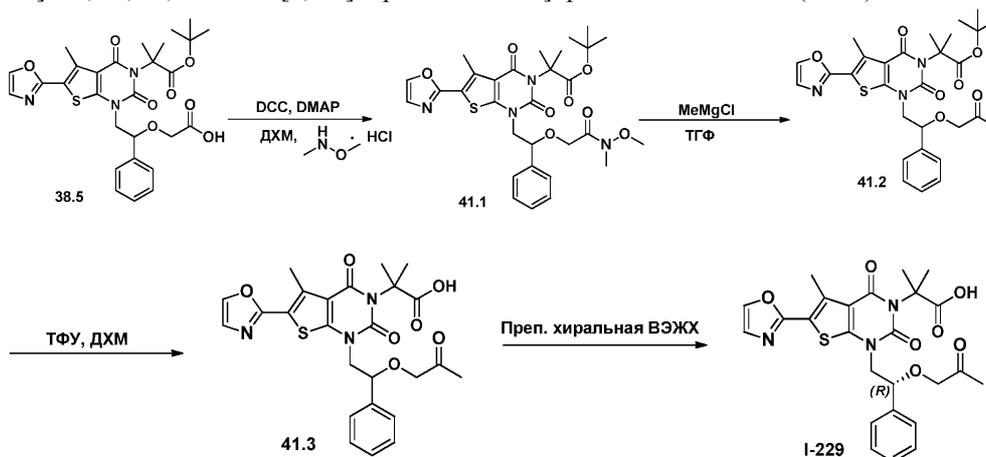
Синтез соединения 40.1. В 25-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали промежуточное соединение 38.6 (160 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (10 мл),  $\text{Et}_3\text{N}$  (54,1 мг, 0,54 ммоль, 2,00 экв.). После этого по каплям добавляли хлор(метил)магний (0,26 мл, 3М) при перемешивании при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при  $-50^\circ\text{C}$ . Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (нас. водн.). Полученный раствор экстраги-

ровали 3×15 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 40 мг (26%) 40.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-175. В 25-мл круглодонную колбу помещали соединение 40.1 (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (5 мл) и трифторуксуную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (20:1). Очистка приводила к получению 23,4 мг (65%) соединения I-175 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  528 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,97 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 2,76 (s, 6H), 3,00 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,13 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,91 (dd, J=14,4, 9,0 Гц, 1H), 4,19 (dd, J=14,4, 3,9 Гц, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,92 (s, 1H).

Пример 41. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-(2-оксопропокси)-2-фенилэтил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-229).



Синтез соединения 41.1. Соединение I-229 получали аналогично соединению I-121 (пример 4). Выделяли 100 мг (46%) 41.1 в виде белого твердого вещества.

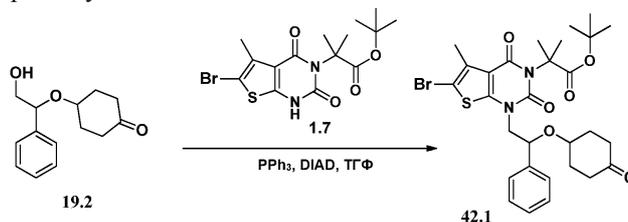
Синтез соединения 41.2. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 41.1 (100 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (10 мл). После этого по каплям добавляли хлор(метил)магний (3 М) (0,05 мл, 2,00 экв.) при перемешивании при -50°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 55 мг (59%) 41.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 41.3. В 10-мл круглодонную колбу помещали трифторуксуную кислоту (1 мл), 41.2 (55 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (5 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (40:1). Очистка приводила к получению 10 мг (20%) 41.3 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-229. Неочищенный продукт (1 г) очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТФУ) и этанол (0,1% ТФУ) (выдерживали при 15% этанола (0,1% ТФУ) в течение 30 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Очистка приводила к получению 3,0 мг (30%) соединения I-229 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  512 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,82 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,88-4,07 (m, 3H), 4,26 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,38-7,49 (m, 5H), 7,98 (s, 1H).

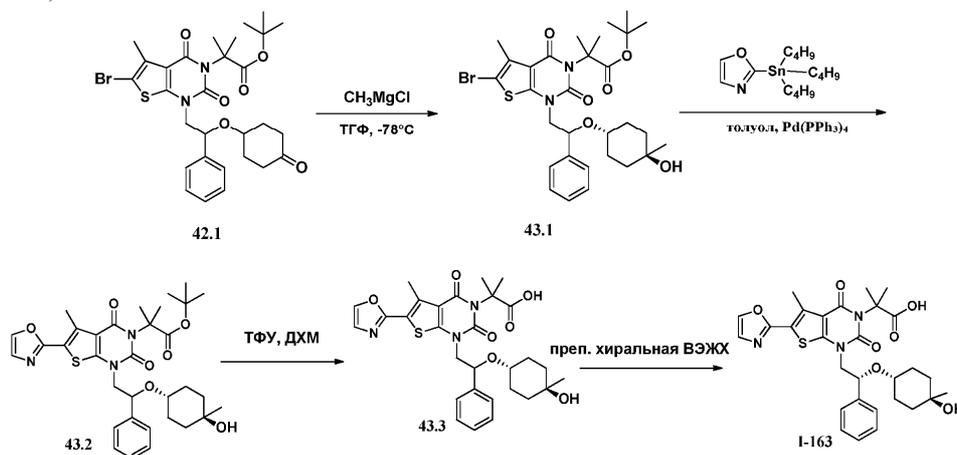
Пример 42. Синтез промежуточного соединения 42.1.



Синтез промежуточного соединения 42.1. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и

выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 19.2 (1,6 г, 6,83 ммоль, 1,84 экв.), тетрагидрофуран (60 мл), DIAD (1,5 г, 7,42 ммоль, 1,99 экв.),  $\text{PPh}_3$  (1,9 г, 7,24 ммоль, 1,95 экв.) и 1.7 (1,5 г, 3,72 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 1 г (43%) промежуточного соединения 42.1 в виде белого твердого вещества.

Пример 43. Синтез 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)окси)-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-163).

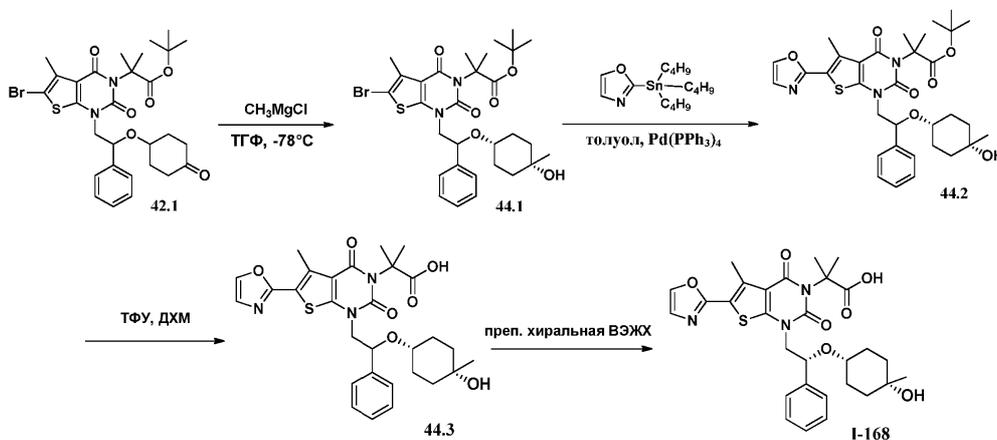


Синтез соединения 43.1. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали промежуточное соединение 42.1 (500 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (25 мл). После этого по каплям добавляли хлор(метил)магний (0,52 мл, 3М) при перемешивании при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при  $-50^\circ\text{C}$  на бане с жидким азотом. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (нас. водн.). Полученный раствор экстрагировали  $2 \times 30$  мл этилацетата и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 125 мг (24%) 43.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-163. Соединение I-163 получали из 43.1 аналогично примеру 14. Условия очистки: энантиомеры 43.3 (40 мг) очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC,  $2 \times 25$  см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 20,0% этанола в течение 12 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 6,8 мг (белое твердое вещество) продукта с общим 0,13% выходом по соединению 42.1. МС (ИЭР):  $m/z$  568 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 590 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,91 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,21-1,42 (m, 6H), 1,61 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 3,61-4,07 (m, 3H), 4,82 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 6H), 8,17 (s, 1H).

Пример 44. Синтез 2-(1-((R)-2-(((1S,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)окси)-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-168).

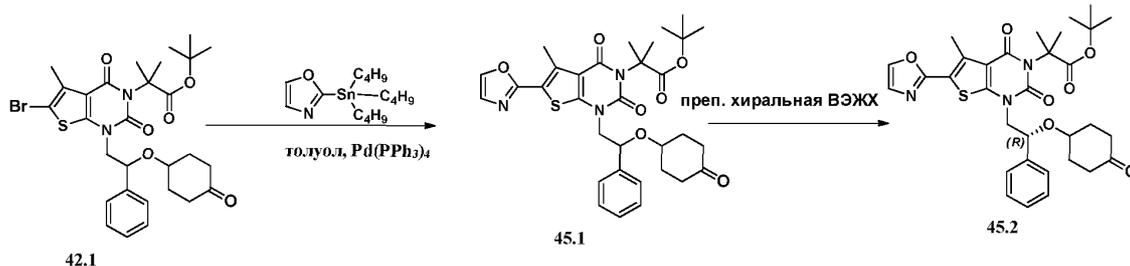


Соединение I-168 получали аналогично примеру 43. Выделяли белое твердое вещество общим 5,1% выходом по соединению 42.1. МС (ИЭР):  $m/z$  568 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 590 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,81 (s, 3H), 0,99 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 1,25-1,61 (m, 5H), 1,78 (m, 6H),

2,77 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,25-7,47 (m, 6H), 7,95 (s, 1H).

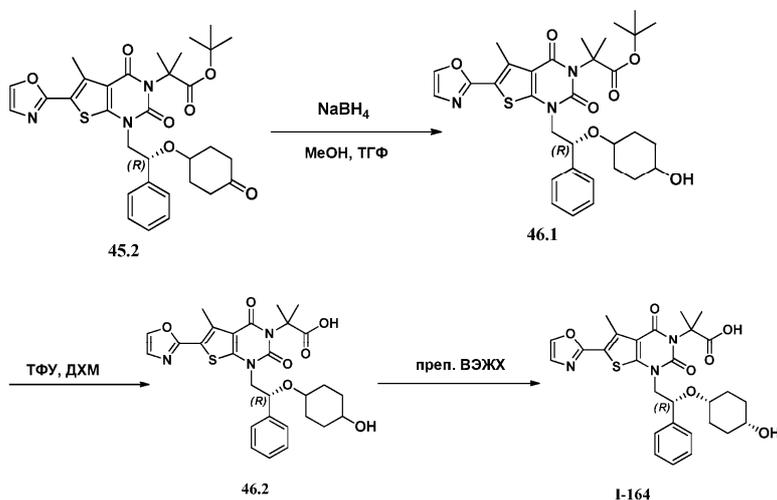
Пример 45. Синтез промежуточного соединения 45.2.



Синтез соединения 45.1. Соединение 45.1 получали из 2-(трибутилстанил)оксазола и 42.1 аналогично способу синтеза I-120 (пример 2). Выделяли белое твердое вещество с 45% выходом.

Синтез промежуточного соединения 45.2. Энантиомеры рацемата 45.1 (220 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТЭА) и IPA (выдерживали при 25,0% IPA в течение 40 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 80 мг (белое твердое вещество) продукта.

Пример 46. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гидроксициклогексил)окси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-164).

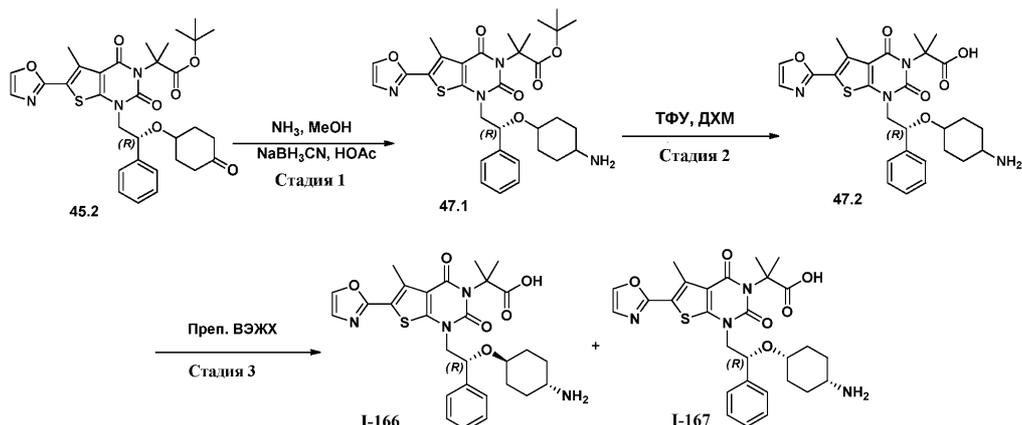


Синтез 46.1. В 50-мл круглодонную колбу помещали промежуточное соединение 45.2 (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.), метанол (10 мл) и NaBH<sub>4</sub> (3,7 мг, 0,10 ммоль, 1,53 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего его концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем препаративной ТСХ с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5) с получением 35 мг (87%) 46.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-164. Соединение I-164 получали из 46.1 аналогично соединению 2.5. Выделяли белое твердое вещество с 28% выходом по соединению 46.1. Условия очистки: Неочищенный продукт (30 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (50 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 6,0% CH<sub>3</sub>CN до 50,0% за 14 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Очистка приводила к получению 9 мг соединения I-164 (t<sub>R</sub> = 7,86 мин) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 554 (M+H)<sup>+</sup>, 576 (M+Na)<sup>+</sup>, 617 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

Пример 47. Синтез 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)окси)-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротieno[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-166) и

Пример 48. Синтез 2-(1-((R)-2-(((1S,4S)-4-аминоциклогексил)окси)-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротieno[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-167).



Синтез соединения 47.1. В 50-мл круглодонную колбу помещали промежуточное соединение 45.2 (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.), метанол/ $\text{NH}_3$  (10 мл), уксусную кислоту (4 мг, 0,07 ммоль, 1,01 экв.) и  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (8 мг, 0,13 ммоль, 1,93 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего его концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем препаративной ТСХ с использованием смеси ДХМ/метанол (1:20) с получением 26 мг (65%) 47.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 47.2. Соединение 47.2 получали из 47.1 аналогично соединению 2.5. Выделяли белое твердое вещество с 64% выходом.

Синтез соединений I-166 и I-167. Энантимеры 47.2 (15 мг) разделяли путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (с 50 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (от 20,0%  $\text{CH}_3\text{CN}$  до 80,0% за 25 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Получали 0,6 мг соединения I-166 ( $t_R = 18,73$  мин; белое твердое вещество, выход 5,1% по соединению 47.2) и 0,5 мг соединения I-167 ( $t_R = 22,06$  мин; белое твердое вещество, 1,9% выход по соединению 47.2).

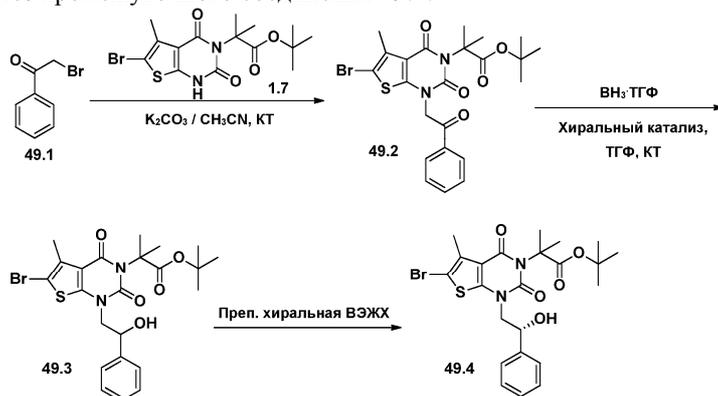
Данные анализа соединения I-166: МС (ИЭР):  $m/z$  553 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,82-0,86 (m, 2H), 1,09-1,26 (m, 12H), 1,76-1,95 (m, 10H), 2,77 (s, 3H), 3,41-3,70 (m, 2H), 4,96-5,01 (m, 2H), 7,23-7,47 (m, 6H), 7,93 (s, 1H).

Данные анализа соединения I-167: МС (ИЭР):  $m/z$  553 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,18-1,78 (m, 14H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,85-5,04 (m, 1H), 7,25-7,57 (m, 6H), 7,95 (s, 1H).

Пример 49. Синтез промежуточного соединения 49.4.



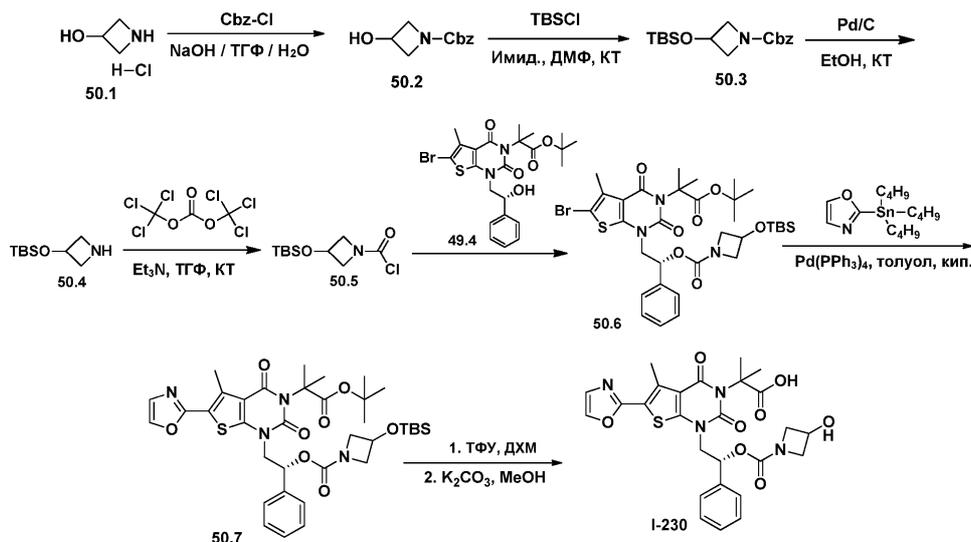
Синтез соединения 49.2. В раствор 1.7 (1,5 г, 3,72 ммоль, 1,00 экв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) добавляли карбонат калия (1,54 г, 11,14 ммоль, 3,00 экв.) и 2-бром-1-фенилэтан-1-он (770 мг, 3,87 ммоль, 1,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды. Смесь экстрагировали 3×30 мл этилацетата, органические слои объединяли, промывали 2×40 мл хлорида натрия (нас.), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 1,8 г (93%) 49.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 49.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 49.2 (1,5 г, 2,88 ммоль, 1,00 экв.) и (R)-CBS (239 мг, 0,86 ммоль, 0,30 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл). После этого по каплям добавляли раствор  $\text{VН}_3$ -ТГФ (4 мл, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) при перемешивании в течение 8 ч. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 15 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (нас. водн.). Смесь экстрагировали 3×20 мл этилацетата и органиче-

ские слои объединяли и промывали 2×30 мл хлорида натрия (нас.). Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:15). Очистка приводила к получению 1,4 г (93%) 49.3 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 49.4. Энантиомеры 49.3 (1,4 г, 2,67 ммоль, 1,00 экв.) разделяли путем препаративной SFC в следующих условиях: колонка: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: CO<sub>2</sub> (80%), метанол (20%); детектор: УФ 254 нм. Очистка приводила к получению 0,98 г 49.4 в виде белого твердого вещества, а также 0,3 г трет-бутил-2-[6-бром-1-[(2S)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропаноата тоже в виде белого твердого вещества.

Пример 50. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонилокси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-230).



Синтез соединения 50.2. В раствор гидрохлорида азетидин-3-ола (2 г, 18,26 ммоль, 1,00 экв.) и гидроксида натрия (1,53 г, 38,25 ммоль, 2,10 экв.) в воде (10 мл) и тетрагидрофуране (25 мл) по каплям добавляли Cbz-Cl (3,27 г, 19,17 ммоль, 1,05 экв.) при перемешивании при 0°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды. Смесь экстрагировали 3×30 мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 2×40 мл хлорида натрия (нас.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). Очистка приводила к получению 2,0 г (53%) бензил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (50.2) в виде светло-желтой жидкости.

Синтез соединения 50.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали бензил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (2,15 г, 10,38 ммоль, 1,00 экв.), TBSCl (2,34 г, 15,60 ммоль, 1,50 экв.), имидазол (1,27 г, 18,68 ммоль, 1,80 экв.) и N,N-диметилформамид (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл воды. Смесь экстрагировали 3×40 мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 2×50 мл хлорида натрия (нас.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 3,0 г (90%) бензил-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]азетидин-1-карбоксилата (50.3) в виде светло-желтой жидкости.

Синтез соединения 50.4. В раствор бензил-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]азетидин-1-карбоксилата (4,2 г, 13,06 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (15 мл) добавляли палладий на углеродной подложке (1,3 г, 0,30 экв.) при 0°C на бане вода/лед. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 2,2 г (90%) 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]азетидина (50.4) в виде светло-желтой жидкости.

Синтез соединения 50.5. В раствор дитрихлорметилкарбоната (2,38 г, 8,02 ммоль, 1,50 экв.) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли раствор 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]азетидина (1 г, 5,34 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5 мл) при перемешивании при 0°C в течение 30 мин. Перемешивание продолжали в течение 30 мин, после чего по каплям добавляли раствор триэтиламина (810 мг, 8,00 ммоль, 1,50 экв.) в дихлорметане (5 мл) при перемешивании при 0°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления

20 мл бикарбоната натрия (нас.). Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата и органические слои объединяли, промывали 2×40 мл хлорида натрия (нас.), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:15). Очистка приводила к получению 1,3 г (97%) 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]азетидин-1-карбонилхлорида в виде светло-желтой жидкости.

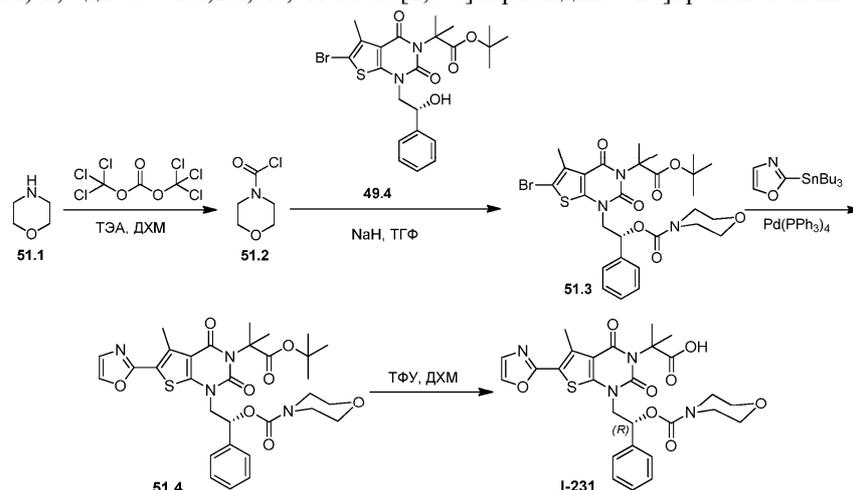
Синтез соединения 50.6. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор 49.4 (200 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). После этого добавляли гидрид натрия (46 мг, 1,15 ммоль, 3,00 экв., 60%) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C. В полученную смесь по каплям добавляли раствор 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]азетидин-1-карбонилхлорида (142 мг, 0,57 ммоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор оставляли для прохождения взаимодействия при перемешивании на ночь при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 2×20 мл солевого раствора. Смесь сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием ПЭ/ЭА (6/1). Очистка приводила к получению 220 мг (78%) 50.6 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 50.7. В 50-мл круглодонную колбу, продуваемую азотом, помещали толуол (10 мл), 50.6 (310 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (97 мг, 0,08 ммоль, 0,20 экв.) и 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазол (181 мг, 0,51 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор нагревали до температуры обратной конденсации в течение ночи на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 0,190 г (62%) 50.7 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-230. В 50-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (20 мл), 50.7 (190 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) и трифторуксусную кислоту (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, после чего его концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 5 мл метанола. pH раствора доводили до 10 при помощи карбоната калия. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (150 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (50 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 5% CH<sub>3</sub>CN до 23% за 3 мин, выдерживали при 23% в течение 11,5 мин, затем до 95% за 2 мин, затем снова до 5% за 2 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Получали 56,5 мг (39,5%) I-230 в виде белого твердого вещества. MS (ИЭР): m/z 555 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,72-1,75 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,37-3,80 (m, 2H), 3,97-4,41 (m, 4H), 6,05-6,09 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H), 7,95 (s, 1H).

Пример 51. Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-[(морфолин-4-ил)карбонилокси]-2-фенилэтил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-231).



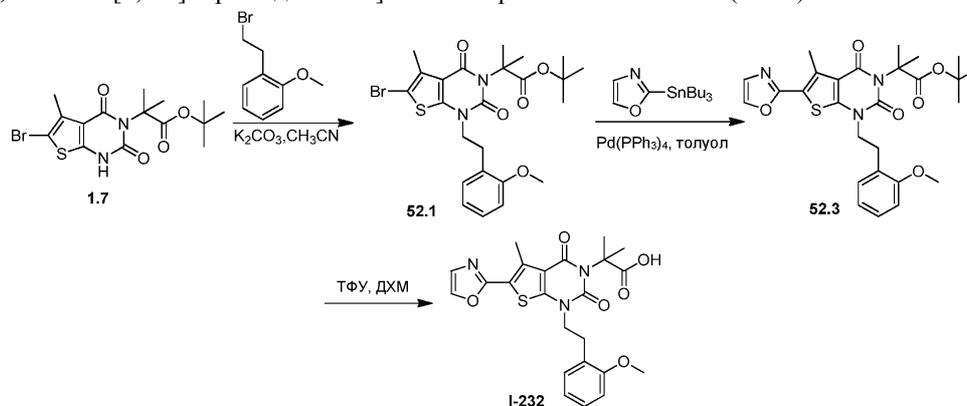
Синтез соединения 51.2. В 500-мл круглодонную колбу помещали дитрихлорметилкарбонат (10,2 г, 34,37 ммоль, 1,50 экв.) и дихлорметан (100 мл). После этого по каплям добавляли морфолин (2 г, 22,96 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при 0°C в течение 2 мин. В полученную смесь по каплям добавляли TBA (4,2 г, 41,51 ммоль, 1,81 экв.) при перемешивании при 0°C в течение 3 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь промывали путем добавления 100 мл воды. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Отфильтровывали твердые вещества. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 2,238 г (65%) морфолин-4-карбонилхлорида в виде светло-желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-231. Соединение I-231 получали из 51.3 и 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазола

аналогично соединению I-133 (пример 9). Выделяли белое твердое вещество с общим 9% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  569 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,84 (d, J=6 Гц), 2,87 (s, 3H), 3,15-3,64 (m, 8H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,41-4,45 (m, 1H), 6,27-6,30 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,38-7,52 (m, 5H), 8,03 (s, 1H).

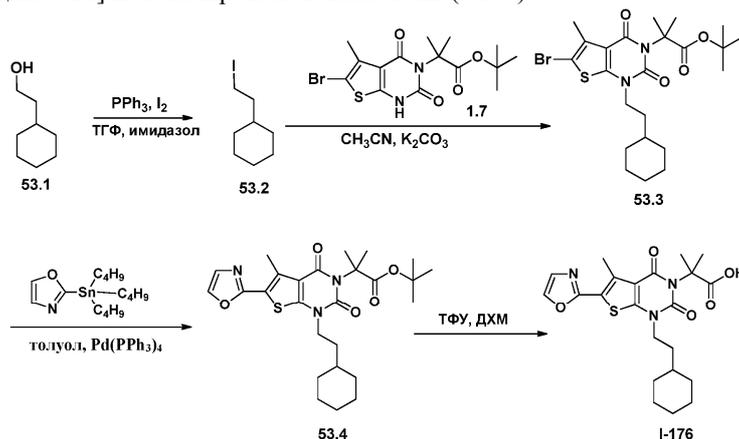
Пример 52. Синтез 2-[1-[2-(2-метоксифенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-232).



Соединение I-232 получали аналогично соединению I-133 (пример 9). Выделяли белое твердое вещество с общим 33% выходом по соединению 1.7. МС (ИЭР):  $m/z$  470 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,79 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,11-3,16 (t, 2H), 3,84 (s, 1H), 4,16-4,19 (t, J=6,8 Гц, 2H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,71-6,27 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).

Пример 53. Синтез 2-[1-(2-циклогексилэтил)-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-176).



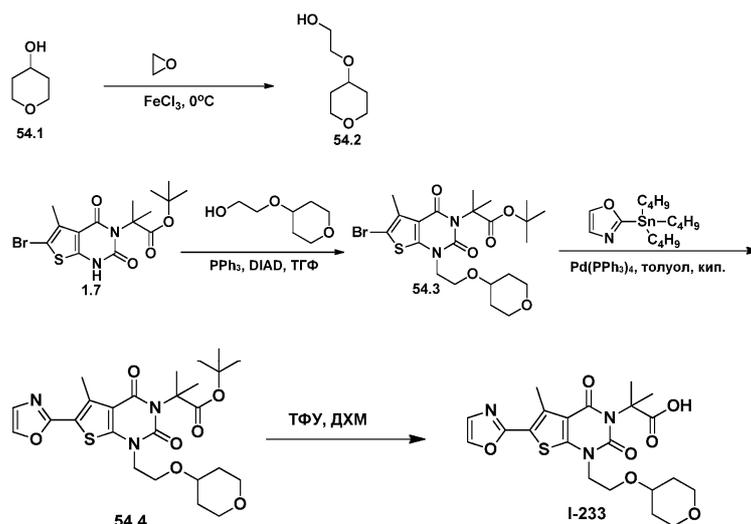
Синтез соединения 53.2. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 2-циклогексилэтан-1-ол (3 г, 23,40 ммоль, 1,00 экв.), имидазол (2 г, 29,41 ммоль, 1,26 экв.), PPh<sub>3</sub> (8 г, 30,50 ммоль, 1,30 экв.), тетрагидрофуран (60 мл) и I<sub>2</sub> (7,7 г, 30,31 ммоль, 1,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл бикарбоната натрия (нас.).

Полученный раствор экстрагировали 2×100 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира. Очистка приводила к получению 4,4 г (79%) 2-(йодэтил)циклогексана в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-176. Соединение I-176 синтезировали аналогично соединению I-133 в примере 9. Выделяли белое твердое вещество с общим 34% выходом по соединению 1.7. МС (ИЭР):  $m/z$  446 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц):  $\delta$  0,94 (m, 2H), 1,27 (m, 5H), 1,63 (m, 12H), 2,73 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,34 (шир. s, 1H).

Пример 54. Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[2-(оксан-4-илокси)этил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-233).



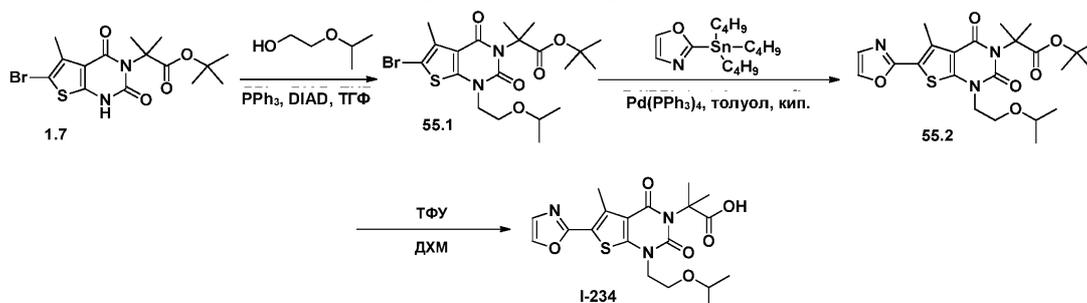
Синтез соединения 54.2. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали  $\text{FeCl}_3$  (800 мг, 4,94 ммоль, 0,10 экв.). После этого добавляли оксан-4-ол (5 г, 48,96 ммоль, 1,00 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . В полученную смесь по каплям добавляли оксиран (20 мл) при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды.

Полученный раствор экстрагировали  $2 \times 50$  мл этилацетата и объединяли органические слои. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:30-1:1). Очистка приводила к получению 2,25 г (масса неочищенного вещества) 2-(оксан-4-илокси)этан-1-ола (54.2) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-233. Соединение I-233 получали аналогично соединению 14.5. Выделяли белое твердое вещество с общим 11% выходом по соединению 1.7. Очистка: тонкослойная хроматография с мобильной фазой дихлорметан/метанол (30:1:0,15). МС (ИЭР):  $m/z$  464 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,99 (1H, s), 7,29 (1H, s), 4,17-4,15 (2H, t,  $J=4,4$  Гц), 3,87-3,85 (2H, t,  $J=4,4$  Гц), 3,79-3,75 (2H, m), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,50-3,33 (2H, m), 2,82 (3H, s), 1,81 (8H, s), 1,53-1,31 (2H, m).

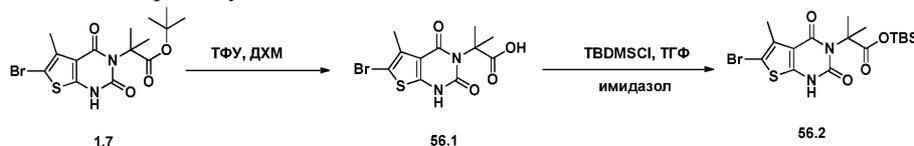
Пример 55. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-[2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-234).



Соединение I-234 получали из 1.7 и 2-(пропан-2-илокси)этан-1-ола аналогично соединению 14.5. Выделяли белое твердое вещество с общим 12% выходом по соединению 1.7. Очистка: препаративная ТСХ с использованием смеси дихлорметан/метанол (40:1). МС (ИЭР):  $m/z$  423 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,09-1,11 (d, 6H), 1,87 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,72-3,76 (t, 2H), 4,03-4,10 (t, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

Пример 56. Синтез промежуточного соединения 56.2.

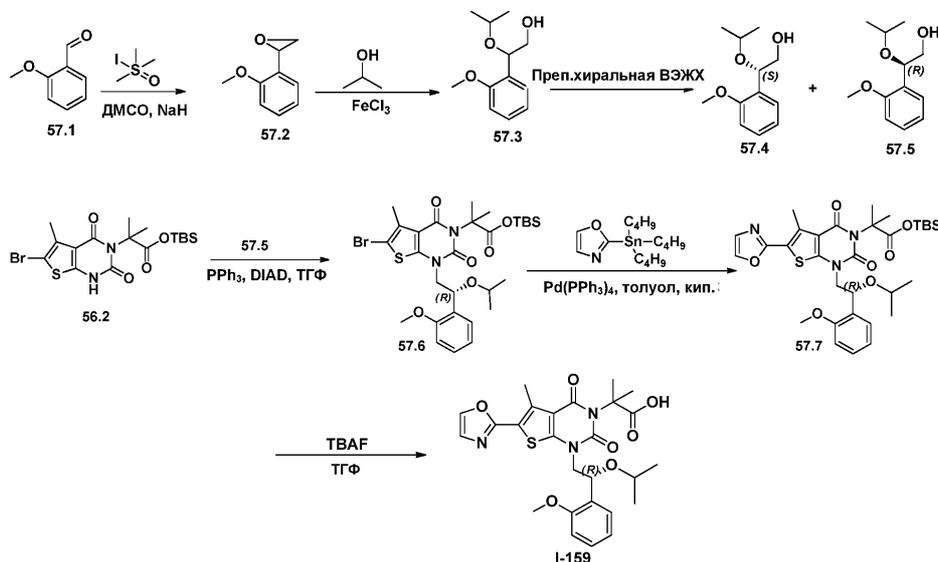


Синтез соединения 56.1. В 250-мл круглодонную колбу помещали 1.7 (4 г, 9,92 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (100 мл) и трифторуксусную кислоту (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме. Очистка приводила к получению 3,3 г (масса неочищенного вещества) 56.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения 56.2. В 250-мл круглодонную колбу помещали 56.1 (3,3 г, 9,51

ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (60 мл), имидазол (775 мг, 10,37 ммоль, 1,2 экв.) и TBDMSCl (1,7 г, 11,26 ммоль, 1,18 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем и элюировали ПЭ/ЭА (10/1) с получением 3,9 г (89%) 56.2 в виде белого твердого вещества.

Пример 57. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-159).



Синтез соединения 57.2. В 1000-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали ДМСО (400 мл) и гидрид натрия (7 г, 175,00 ммоль, 1,19 экв., 60%). После этого добавляли 8,8-диметилметансульфинилиодид (38 г, 172,67 ммоль, 1,18 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 40°C. В полученную смесь по каплям добавляли раствор 2-метоксibenзальдегида (20 г, 146,90 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (100 мл) при перемешивании при 15°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 400 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 1000 мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 1000 мл H<sub>2</sub>O. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка приводила к получению 14 г (63%) 2-(2-метоксифенил)оксирана в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 57.3. Соединение 57.3 получали при помощи того же способа, что и при получении 54.2. Выделяли белое твердое вещество с 33% выходом.

Синтез соединения 57.5. Энантиомеры 57.3 (8,5 г) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны с этанолом для ВЭЖХ (выдерживали при 5% этанола в течение 12 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 3,3 г 57.5 (t<sub>R</sub>=8 мин).

Синтез соединения 57.6. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 56.2 (3 г, 6,50 ммоль, 1,00 экв.), 57.5 (2,73 г, 12,98 ммоль, 2,00 экв.), тетрагидрофуран (150 мл) и DIAD (1,97 г, 9,74 ммоль, 1,50 экв.). После этого по каплям добавляли раствор PPh<sub>3</sub> (2,55 г, 9,72 ммоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:50). Очистка приводила к получению 4,2 г (масса неочищенного вещества) 57.6 в виде желтого твердого вещества.

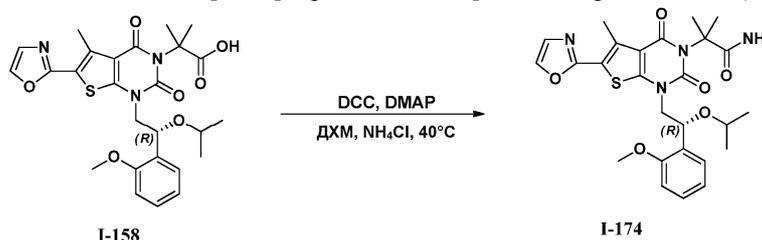
Синтез соединения 57.7. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 57.6 (4,2 г, 6,42 ммоль, 1,00 экв.), толуол (100 мл), 2-(трибутилстанил)-1,3-оксазол (3,44 г, 9,61 ммоль, 1,50 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (740 мг, 0,64 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:25). Очистка приводила к получению 1,15 г (масса с примесями) 57.7 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения I-159. В 100-мл круглодонную колбу помещали 57.7 (1,15 г, 1,79 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (20 мл) и TBAF·3H<sub>2</sub>O (306 мг, 0,97 ммоль, 0,54 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 583 мг (62%) соединения I-159 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z

528 (M+H)<sup>+</sup>, 550 (M+Na)<sup>+</sup>, 591 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,98 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 6,95-7,93 (m, 6H).

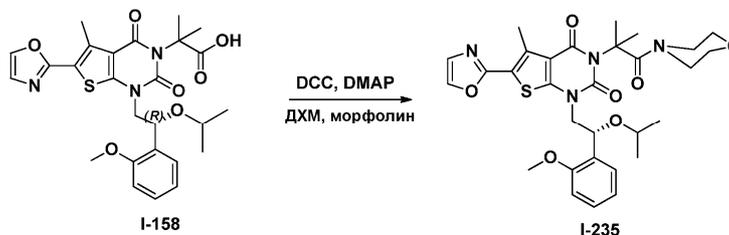
Пример 58. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамида (I-174).



Соединение I-174 получали из соединения I-158 при помощи способа согласно примеру 4. Очистка: тонкослойная хроматография с мобильной фазой дихлорметан/метанол (20:1). Выделяли белое твердое вещество с 52% выходом. МС (ИЭР): m/z 527 (M+H)<sup>+</sup>, 549 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,07 (m, 6H), 1,76-1,77 (d, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,97-4,12 (m, 2H), 5,28-5,33 (m, 1H), 6,85-6,88 (d, 1H), 6,94-6,99 (t, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,47-7,50 (d, 1H), 7,93 (s, 1H).

Пример 59. Синтез 1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-3-[2-метил-1-(морфолин-4-ил)-1-оксопропан-2-ил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-235).



Соединение I-235 получали из соединения I-158 и морфолина при помощи способа согласно примеру 4. Очистка: препаративная ВЭЖХ (Waters) в следующих условиях: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза, вода (50 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 5,0% CH<sub>3</sub>CN до 95,0% за 10 мин; выдерживали при 95,0% в течение 2 мин, снова до 5,0% за 2 мин); детектор: УФ 254, 220 нм. Получали 34,2 мг (60%) соединения I-235.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,03-1,08 (m, 6H), 1,77 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,44-3,66 (m, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,08-4,24 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,99 (s, 1H). МС (ИЭР): m/z 619 (M+Na)<sup>+</sup>.

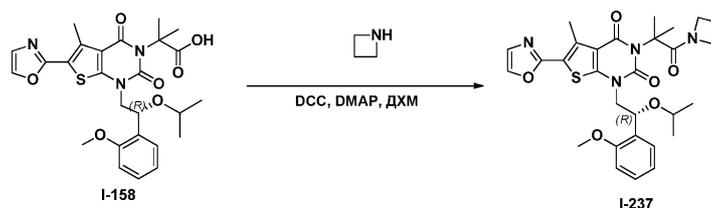
Пример 60. Синтез N-этил-2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамида (I-236).



Соединение I-236 получали из соединения I-158 и гидрохлорида этиламина при помощи способа согласно примеру 4. Очистка: препаративная ВЭЖХ (Waters) в следующих условиях: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза, вода (50 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 5,0% CH<sub>3</sub>CN до 95,0% за 10 мин, выдерживали при 95,0% в течение 2 мин, снова до 5,0% за 2 мин); детектор: УФ 254, 220 нм. МС (ИЭР): m/z 577 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,13-1,15 (m, 9H), 1,77 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,89-7,01 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

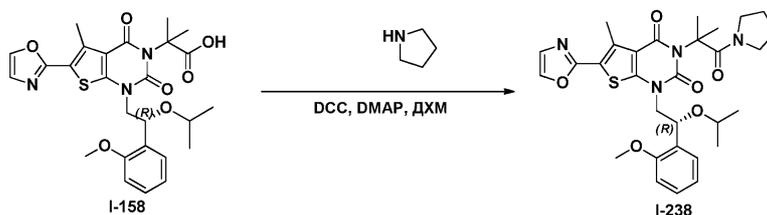
Пример 61. Синтез 3-[1-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил]-1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-237).



Соединение I-237 получали из соединения I-158 и азетидина при помощи способа согласно примеру 4. Очистка: Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (40:1). Очистка приводила к получению 38,3 мг (48%) соединения I-237 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  568 (M+H)<sup>+</sup>, 589 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,05 (t, 6H), 1,76 (s, 6H), 2,19-2,27 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,41-3,55 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,06-4,17 (m, 6H), 5,35-5,39 (t, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50-7,51 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

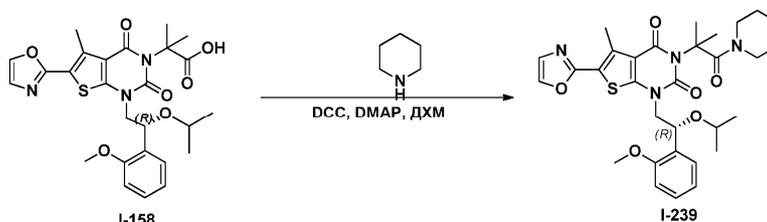
Пример 62. Синтез 1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-3-[2-метил-1-оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-238).



Соединение I-238 получали из соединения I-158 и пирролидина при помощи способа согласно примеру 4. Очистка: Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (40:1). Очистка приводила к получению 41,6 мг (50%) соединения I-238 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  603 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,03-1,07 (m, 6H), 1,77-1,82 (m, 10H), 2,80 (s, 3H), 3,09-3,15 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,15 (шир. s, 2H), 5,35-5,39 (t, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50-7,52 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

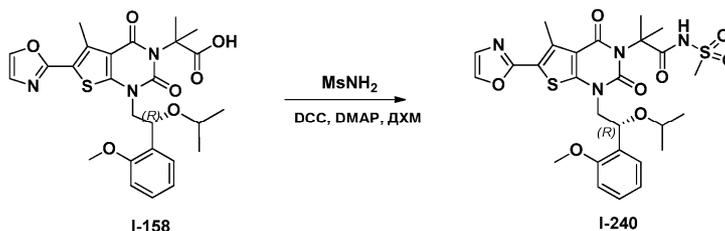
Пример 63. Синтез 1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-3-[2-метил-1-оксо-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-239).



Соединение I-239 получали из соединения I-158 и пиперидина при помощи способа согласно примеру 4. Очистка: Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (40:1). Очистка приводила к получению 41,6 мг (49%) соединения I-239 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  617 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,02 (m, 6H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,41-1,95 (m, 10H), 2,81 (s, 3H), 3,45-3,61 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,10-4,24 (m, 1H), 5,38-5,39 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,43-7,65 (m, 1H), 8,03 (s, 1H).

Пример 64. Синтез N-метансульфонил-2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамид (I-240).

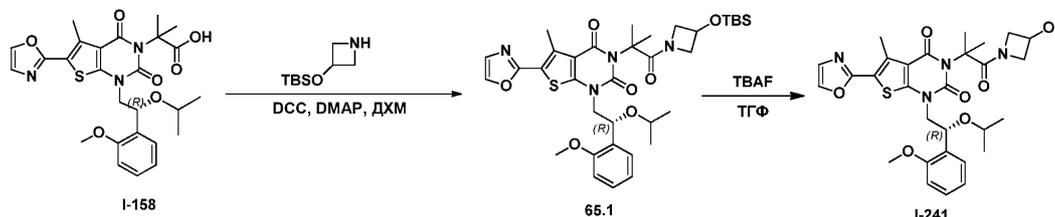


Соединение I-240 получали из соединения I-158 и метансульфонамида при помощи способа согласно примеру 4. Очистка: Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с

силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (40:1). Очистка приводила к получению 13,6 мг (16%) соединения I-240 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  605 (M+H)<sup>+</sup>, 627 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,80-0,94 (m, 6H), 1,67-1,68 (d, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,97-3,99 (m, 1H), 5,20-5,26 (m, 1H), 6,79-6,82 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,41-7,43 (d, 2H), 7,87 (s, 1H).

Пример 65: 3-[1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил]-1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-дион (I-241).



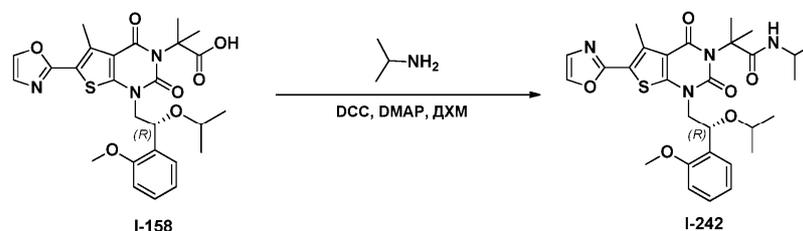
Синтез соединения 65.1. Соединение 65.1 получали из соединения I-158 и 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]азетидина при помощи способа согласно примеру 4 с тем исключением, что в качестве источника тепла использовали микроволновое облучение при 50°C. Очистка: Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 100 мг (50%) соединения 65.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-241. В 50-мл круглодонную колбу помещали 65.1 (100 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.), оксолан (10 мл) и TBAF (37,4 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.).

Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (30:1). Очистка приводила к получению 53,6 мг (64%) соединения I-241 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  605 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,03-1,07 (m, 6H), 1,74-1,75 (d, 6H), 2,83 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,16-4,24 (m, 4H), 4,47-4,55 (m, 1H), 5,35-5,39 (t, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50-7,53 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

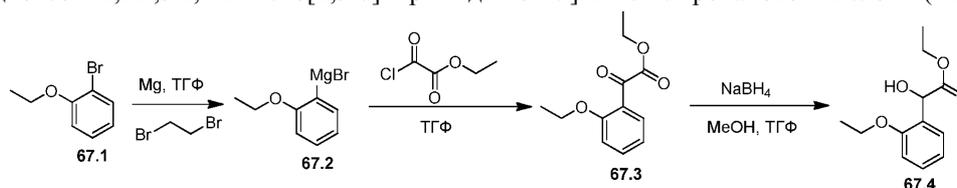
Пример 66. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метил-N-(пропан-2-ил)пропанамида (I-242).

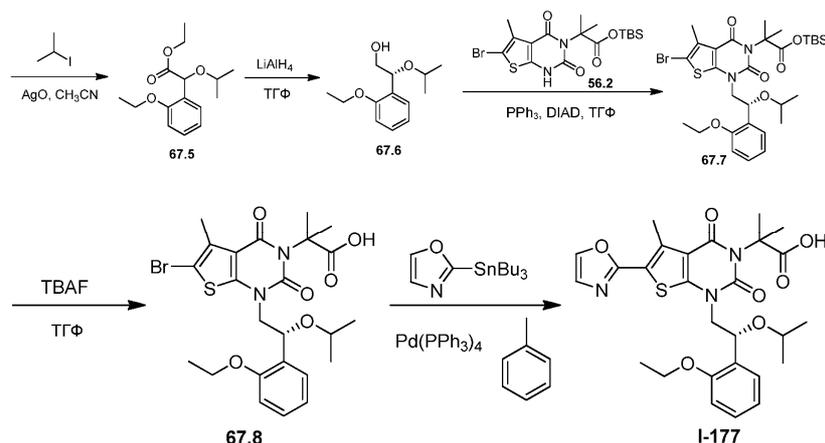


Соединение I-242 получали из соединения I-158 и пропан-2-амина при помощи способа согласно примеру 4. Очистка: Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (40:1). Очистка приводила к получению 31,5 мг (39%) соединения I-242 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  591 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,03-1,07 (m, 6H), 1,10-1,20 (m, 6H), 1,77-1,83 (d, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,97-4,10 (m, 3H), 5,33-5,38 (t, 1H), 6,89-6,92 (d, 1H), 6,99-7,04 (t, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).

Пример 67. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-этоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-177).





Синтез соединения 67.2. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали Mg (1,55 г) и 10 мл тетрагидрофурана. Затем для запуска реакции добавляли 1-бром-2-этоксифенил (1 г) и 1,2-дибромэтан (100 мг, 0,53 ммоль, 0,01 экв.). Затем по каплям добавляли вторую порцию 1-бром-2-этоксифенила (9 г), растворенного в 40 мл ТГФ. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

Синтез соединения 67.3. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (20 мл) и этил-2-хлор-2-оксоацетат (17 г, 124,51 ммоль, 2,51 экв.). После этого по каплям добавляли бром(2-этоксифенил)магний (20 мл, 1,00 экв.) при перемешивании при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 100$  мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 8,5 г (77%) 67.3 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 67.4. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали метанол (10 мл), этил-2-(2-этоксифенил)-2-оксоацетат (8,5 г, 38,25 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (50 мл). После этого по частям добавляли  $\text{NaBH}_4$  (730 мг, 19,30 ммоль, 0,50 экв.) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 100$  мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 7,1 г (83%) 67.4 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 67.5. В 250-мл круглодонную колбу помещали этил-2-(2-этоксифенил)-2-гидроксиацетат (7,1 г, 31,66 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 мл),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (22,1 г) и 2-йодпропан (27 г, 158,83 ммоль, 5,02 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при  $40^{\circ}\text{C}$ . Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:100). Очистка приводила к получению 1,3 г (15%) 67.5 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 67.6. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (20 мл) и 67.5 (1,3 г, 4,88 ммоль, 1,00 экв.). Затем добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (186 мг, 4,90 ммоль, 1,00 экв.) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $0^{\circ}\text{C}$ . Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 100$  мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Неочищенный продукт очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H,  $21,1 \times 25$  см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 2,0% этанола в течение 11 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Очистка приводила к получению 0,35 г (32%) 67.6 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 67.7. В 50-мл круглодонную колбу помещали  $\text{Ph}_3\text{P}$  (545 мг, 2,08 ммоль, 2,00 экв.), 67.6 (350 мг, 1,56 ммоль, 1,50 экв.), тетрагидрофуран (10 мл), 56.2 (480 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв.) и DIAD (420 мг, 2,08 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:50). Очистка приводила к получению 400 мг (масса неочищенного вещества) 67.7 в виде желтой маслянистой жидкости.

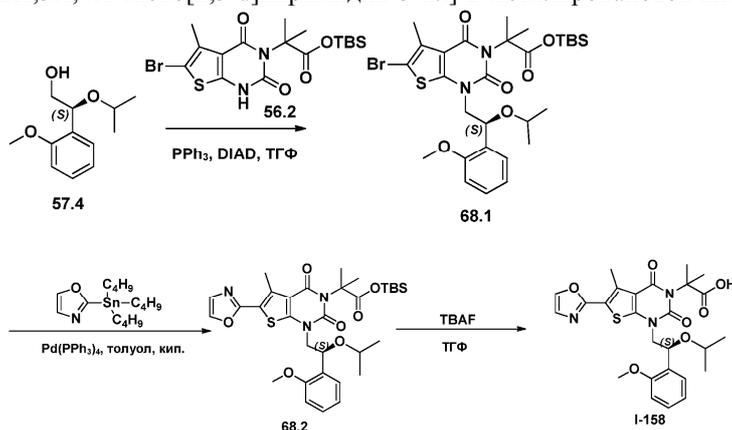
Синтез соединения 67.8. В 50-мл круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (5 мл), 67.7 (400 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.) и TBAF (172 мг, 0,66 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 0,5 мл воды. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 350 мг (масса неочищено-

го вещества) 67.8 в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-177. Соединение I-177 получали из 67.8 и 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазола в соответствии со способом согласно примеру 2. Очистка: Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 106,1 мг (31%) соединения I-177 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  542 (M+H)<sup>+</sup>, 564 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,99-1,04 (m, 6H), 1,44 (t, J=7,2, 3H), 1,75-1,76 (m, 6H), 2,83 (s, 3H), 3,43-3,51 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 4H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6,93 (d, J=8,4, 1H), 7,00 (t, J=7,2, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,53 (d, J=7,6, 1H), 7,97 (s, 1H).

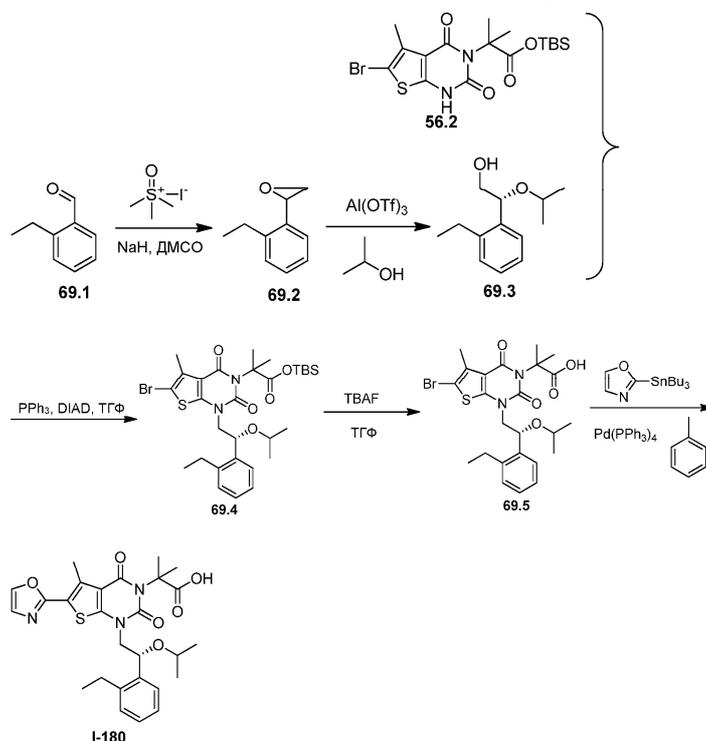
Пример 68. Синтез 2-[1-[(2S)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-158).



Соединение I-158 получали из 57.4 и промежуточного соединения 56.2 при помощи способа, описанного в примере 57. Очистка: колонка с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Выделяли 541 мг (20%) соединения I-158 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  528 (M+H)<sup>+</sup>, 550 (M+Na)<sup>+</sup>, 591 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,02 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,91-7,04 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

Пример 69. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-этилфенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-180).



Синтез соединения 69.2. Соединение 69.2 получали из 69.1 при помощи способа синтеза 57.2. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с количественным выходом.

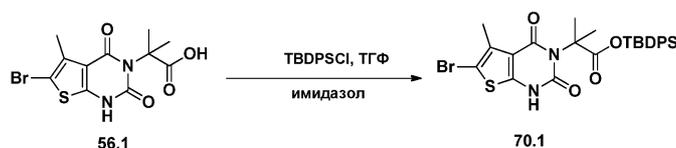
Синтез соединения 69.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали Al(OTf)<sub>3</sub> (641 мг, 1,35 ммоль, 0,05 экв.), пропан-2-ол (20 мл) и 69.2 (4 г, 26,99 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 1 мл воды. Полученную

смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:100). Целевой энантиомер выделяли из очищенного рацемата путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson GX 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,2% ТЭА) и IPA (выдерживали при 2,0% IPA в течение 11 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Собирали второй элюируемый пик. Концентрирование приводило к получению 1,2 г (21%) 69.3 в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-180. Соединение I-180 получали аналогично примеру 67. Очистка: колонка с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Выделяли 47,8 мг (общий 11% выход по соединению 56.2) соединения I-180 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  526 (M+Na)<sup>+</sup>, 589 (M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

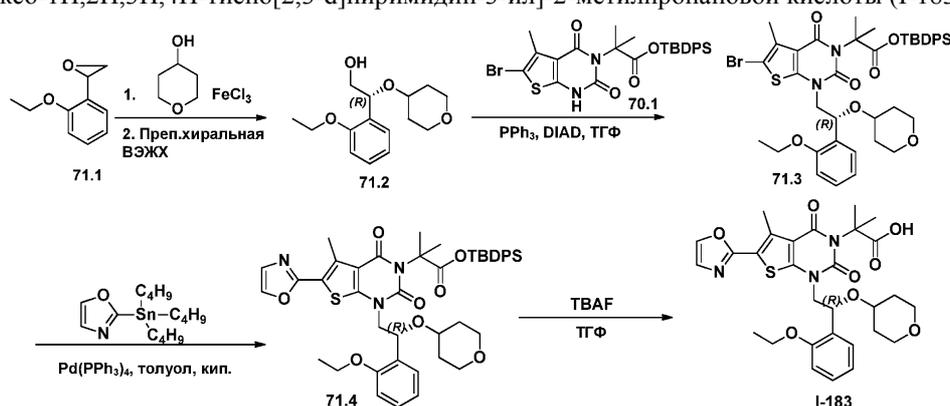
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,95 (t, J=6,3 Гц, 6H), 1,25 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,78-1,80 (m, 6H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 1H), 5,14-5,18 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 4H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,95 (s, 1H).

Пример 70. Синтез промежуточного соединения 70.1.



Промежуточное соединение 70.1. получали аналогично промежуточному соединению 56.2. Выделяли белое твердое вещество с 84% выходом.

Пример 71. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-этоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-183).

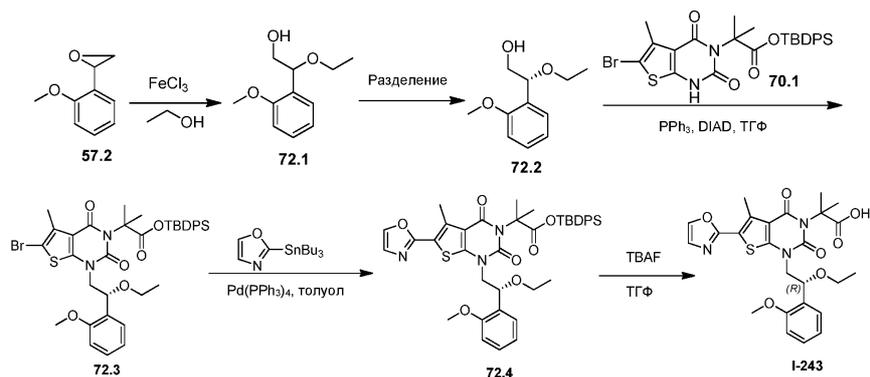


Синтез соединения 71.2. Соединение 71.2 синтезировали при помощи способа синтеза 20.1. Очистка: Остаток, полученный в результате обработки, наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением чистого рацемического продукта. Затем энантиомеры разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Lichrom OD-H 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и IPA (выдерживали при 5% IPA в течение 15 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 0,870 г (8%) 71.2 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-183. Соединение I-183 получали при помощи способа согласно примеру 57. Очистка: Неочищенное вещество наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2, 0,5% AcOH). Полученный таким образом продукт (100 мг) дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (с 50 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 20,0% CH<sub>3</sub>CN до 50,0% за 10 мин, до 95,0% за 2 мин, снова до 20,0% за 2 мин); детектор: УФ 254, 220 нм. Очистка приводила к получению 0,046 г (12% по соединению 70.1) соединения I-183 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  606 (M+Na)<sup>+</sup> 606.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 1,41 (m, 5H), 1,73 (m, 8H), 2,77 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 5,40 (dd, J=4,2 Гц, 9,0 Гц, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,49 (dd, J=1,5 Гц, 7,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H).

Пример 72. Синтез 2-[1-[(2R)-2-этокси-2-(2-метоксифенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-243).

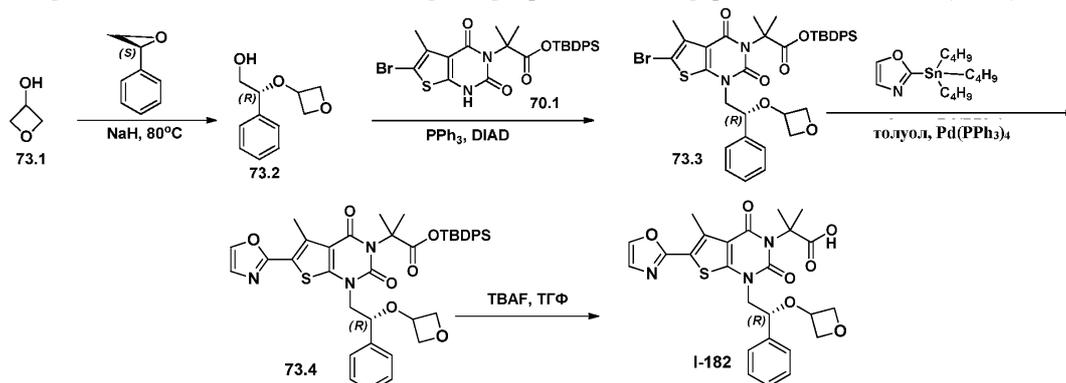


Синтез соединения 72.2. Соединение 72.2 получали аналогично соединению 57.5 путем замены изопропанола на этанол на стадии раскрытия эпоксидного кольца. Очистка: Неочищенный продукт (1,5 г) очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 5,0% этанола в течение 12 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Собирали вещество, выходящее со вторым пиком. Получали 0,59 г (36% по соединению 57.2) 72.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-243. Соединение I-243 получали аналогично способу синтеза соединения I-158 (пример 57). Очистка: колонка с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (100:1). Выделяли белое твердое вещество с общим 37% выходом по соединению 70.1. МС (ИЭР):  $m/z$  514 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,13 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,32-3,53 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,06-4,10 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 5,21-5,26 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (t, J=7,8, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

Пример 73. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1-[(2R)-2-(оксетан-3-илокси)-2-фенилэтил]-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-182).



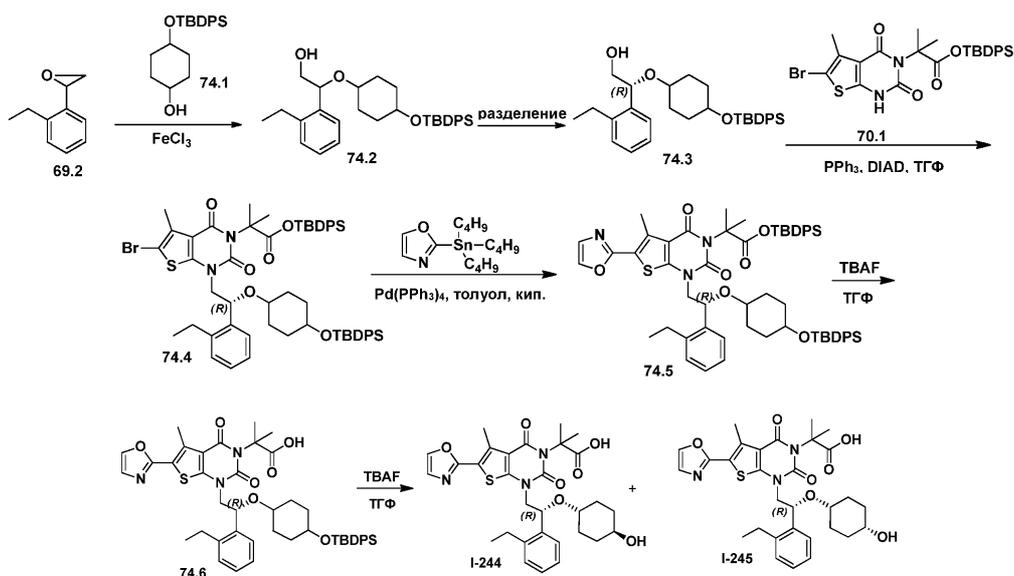
Синтез соединения 73.2. В 50-мл круглодонную колбу помещали (2S)-2-фенилоксиран (4 г, 33,29 ммоль, 1,00 экв.) и оксетан-3-ол (16 мл). После этого несколькими порциями добавляли гидрид натрия (1,3 г, 32,50 ммоль, 1,00 экв., 60%). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 80°C на масляной бане. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас. водн.). Полученный раствор экстрагировали 2×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием ПЭ/ЭА (8:1). Очистка приводила к получению 1,6 г (25%) (2R)-2-(оксетан-3-илокси)-2-фенилэтан-1-ола (73.2) в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-182. Соединение I-182 получали аналогично способу согласно примеру 57. Очистка: Неочищенный продукт наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (20:1). Получали 23,6 мг (27%) соединения I-182 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  512 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,83 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,41-3,45 (t, 1H), 3,47-3,56 (t, 1H), 3,89-3,99 (m, 2H), 4,07-4,23 (m, 3H), 4,57-4,61 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 6H), 7,99 (s, 1H).

Пример 74. Синтез 2-(1-((R)-2-(2-этилфенил)-2-(((1r,4R)-4-гидроксициклогексил)окси)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-244) и

Пример 75. Синтез 2-(1-((R)-2-(2-этилфенил)-2-(((1s,4S)-4-гидроксициклогексил)окси)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-245).



Синтез соединения 74.1. В 1000-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали циклогексан-1,4-диол (20 г, 172,18 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (500 мл) и 1H-имидазол (17,58 г, 258,24 ммоль, 1,50 экв.). После этого по каплям добавляли раствор трет-бутил(хлор)дифенилсилана (49,69 г, 180,78 ммоль, 1,05 экв.) в диоксане (100 мл) при перемешивании при 15°C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч при 15-20°C. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат разбавляли 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×200 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20). Очистка приводила к получению 32,98 г (54%) 4-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]циклогексан-1-ола (74.1) в виде белого полутвердого вещества.

Синтез соединения 74.2. Соединение 74.2 получали аналогично соединениям 57.4 и 57.5 путем замены изопропанола на соединение 74.1 на стадии раскрытия эпоксида. Очистка: Неочищенный продукт наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). Полученное таким образом вещество (1,8 г) повторно очищали путем препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): колонка: C18 с силикагелем; мобильная фаза: ацетонитрил/вода = 3/1, повышая с градиентом до ацетонитрил/вода = 19/1 в течение 30 мин; детектор: УФ 220 нм. Получали 1,64 г 74.2 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Разделение соединения 74.3. Энантимеры 74.2 (2,09 г) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и IPA.

Синтез соединения 74.4. Соединение 74.4 получали аналогично соединению 57.7. Выделяли светложелтую маслянистую жидкость с 54% выходом по соединению 70.1.

Синтез соединения 74.6. В 100-мл круглодонную колбу помещали 74.5 (486 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (10 мл) и TBAF (120 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем тонкослойной хроматографии с мобильной фазой ДХМ/MeOH/НОAc (30/1/0,15). Получали 78 мг (21%) 74.7 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-244 и I-245. В 25-мл круглодонную колбу помещали соединение 74.7 (78 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (2 мл) и TBAF (100 мг, 0,38 ммоль, 4,02 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 дней при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси ДХМ/MeOH/НОAc (1:16:0,1). Полученный таким образом продукт (70 мг) дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; мобильная фаза: вода (с 50 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 5,0% CH<sub>3</sub>CN до 42,0% за 10 мин, до 95,0% за 2 мин, снова до 5,0% за 2 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Получали 10,5 мг (38%) соединения I-244 и 4,6 мг (16%) соединения I-245, оба в виде белых твердых веществ. МС (ИЭР): m/z 582 (M+H)<sup>+</sup>.

Данные анализа соединения I-244:

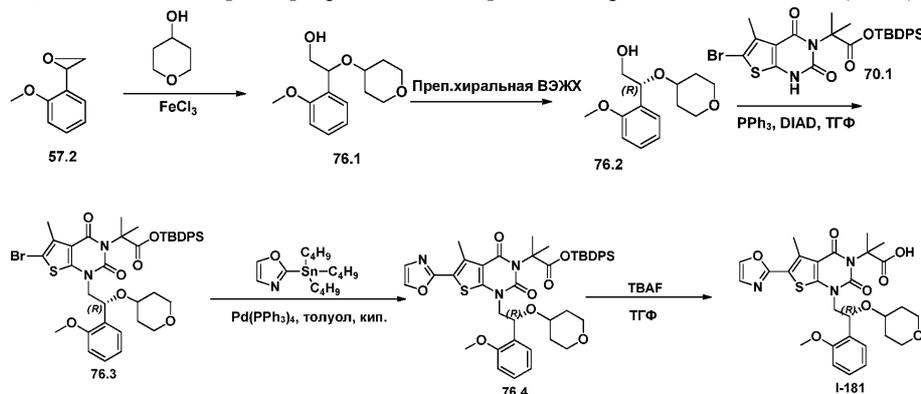
<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 7,99 (1H, s), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,23-7,22 (4H, m), 5,26-5,22 (m, dd, J<sub>1</sub> = 9,0 Гц, J<sub>2</sub> = 3,0 Гц), 4,30-4,25 (m, d, J=12,0 Гц), 3,70-3,62 (m, t, J=12,0 Гц), 3,50-3,47 (1H, m), 3,20-3,19 (1H, m), 3,08-2,90 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,80-2,69 (1H, m), 1,83 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,73-1,62 (4H, m), 1,36-1,31 (4H, m), 1,25-1,10 (3H, m).

Данные анализа соединения I-245: МС (ИЭР): m/z 582 (M+H)<sup>+</sup>; 604 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 7,97 (1H, s), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,32-7,25 (4H, m), 5,29-5,26 (1H, m),

4,30-4,26 (1H, m), 3,70-3,63 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,19-2,96 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,76-2,63 (m, 1H), 1,94 (3H, s), 1,91 (3H, s), 1,81-1,67 (2H, m), 1,53-1,38 (9H, m).

Пример 76. Синтез 2-[1-[2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-181).



Синтез соединения 76.1. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали оксан-4-ол (86 г, 842,05 ммоль, 2,01 экв.) и FeCl<sub>3</sub> (10 г). После этого по каплям добавляли 57.2 (63 г, 419,51 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 500 мл H<sub>2</sub>O. Полученный раствор экстрагировали 3×1000 мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученный раствор экстрагировали 3×300 мл хлорида натрия (нас.), органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это приводило к получению 22 г (21%) 76.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 76.2. Энантиомеры 76.1 (22 г) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,2% ТЭА) и этанол (0,2% ТЭА) (выдерживали при 10% этанола (0,2% ТЭА) в течение 13 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 11,4 г (52%) 76.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 76.3. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 70.1 (12 г, 20,49 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (200 мл), 76.2 (6,2 г, 24,57 ммоль, 1,20 экв.) и DIAD (6,5 г, 32,18 ммоль, 1,57 экв.). После этого по каплям добавляли раствор трифенилфосфина (8,4 г, 32,03 ммоль, 1,56 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) при перемешивании при 0°C в течение 60 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Это приводило к получению 17 г (масса неочищенного вещества) 76.3 в виде белого твердого вещества.

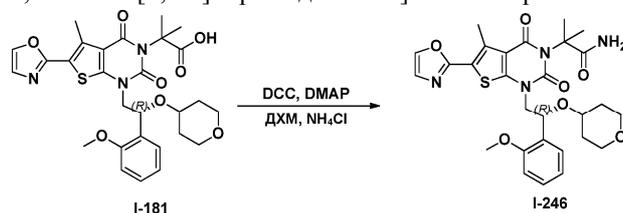
Синтез соединения 76.4. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 76.3 (17 г, неочищенное), толуол (300 мл), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,7 г, 1,47 ммоль, 0,07 экв.) и 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазол (8,6 г, 24,02 ммоль, 1,16 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 6 г 76.4 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-181. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 76.4 (6 г, 7,43 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (100 мл), TBAF (2,3 г, 8,80 ммоль, 1,18 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (50:1). Это приводило к получению 3,4 г (80%) соединения I-181 в виде белого твердого вещества.

Очистка: МС (ИЭР): *m/z* 570 (M+H)<sup>+</sup>, 592 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,22-1,36 (m, 2H), 1,62 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,20-3,39 (m, 3H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85-4,20 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 3H), 8,2 (s, 1H).

Пример 77. Синтез 2-[1-[2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамида (I-246).

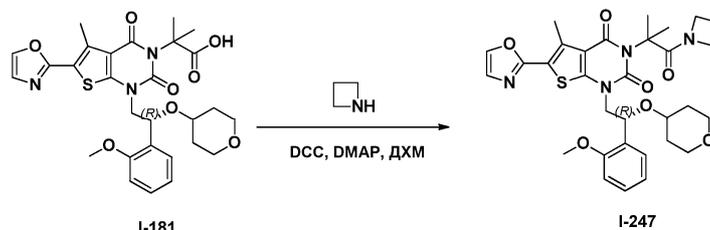


Соединение I-246 получали из соединения I-181 в соответствии со способом согласно примеру 4. Очистка: колонка с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (40:1). Выделяли белое твердое вещество с 37% выходом. МС

(ИЭР):  $m/z$  591 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,29-1,36 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,95-4,09 (m, 2H), 5,26-5,31 (t, 1H), 6,78 (шир. s, 1H), 6,97-7,10 (m, 3H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

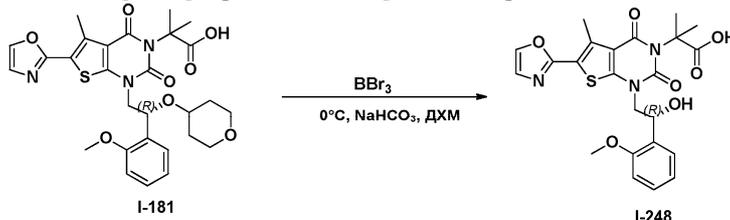
Пример 78. Синтез 3-[1-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксипропан-2-ил]-1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-247).



Соединение I-247 получали из соединения I-181 и азетидина в соответствии со способом согласно примеру 4. Очистка: МС (ИЭР):  $m/z$  609 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц):  $\delta$  8,24 (1H, s), 7,48-7,46 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,31-7,29 (1H, t), 7,06-7,00 (2H, m), 5,31-5,29 (1H, m), 3,91-3,89 (2H, m), 3,86-3,81 (4H, m), 3,81 (3H, s), 3,70-3,58 (2H, m), 3,38-3,24 (1H, m), 3,23-3,21 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,14-2,09 (2H, t), 1,64-1,63 (8H, m), 1,40-1,15 (2H, m).

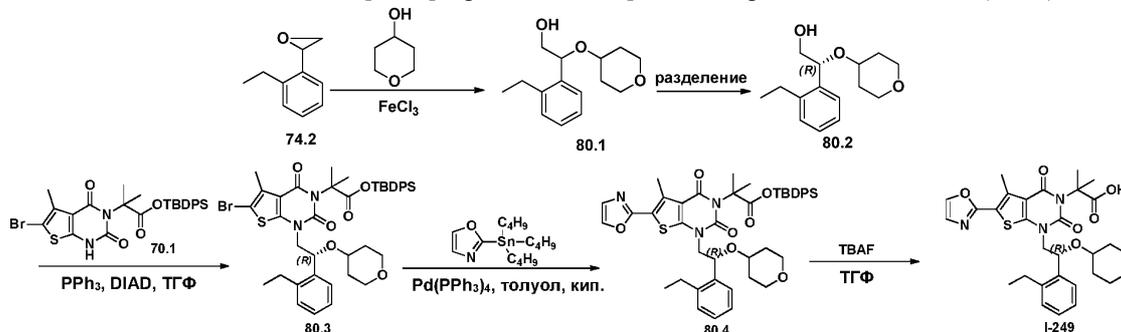
Пример 79. Синтез 2-[1-[(2R)-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-248).



В 50-мл круглодонную колбу помещали I-181 (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), бикарбонат натрия (798 мг, 9,50 ммоль, 50,11 экв.) и дихлорметан (10 мл). После этого по каплям добавляли BBr<sub>3</sub> (476 мг, 10,03 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем тонкослойной хроматографии с мобильной фазой метанол/ДХМ (1:20). Получали 9,6 мг (11%) соединения I-248 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  586 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,79-1,82 (d, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,00-4,05 (m, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 5,14-5,17 (t, 1H), 6,71-6,73 (d, 1H), 6,87-6,90 (t, 1H), 7,07-7,11 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35-7,36 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).

Пример 80. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-этилфенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-249).



Синтез соединения 80.2. Соединение 80.2 получали согласно способу получения соединения 57.5. Очистка: Энантиомеры рацемического продукта (550 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 5% этанола в течение 7 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 300 мг продукта (0,05% выход по соединению 74.2).

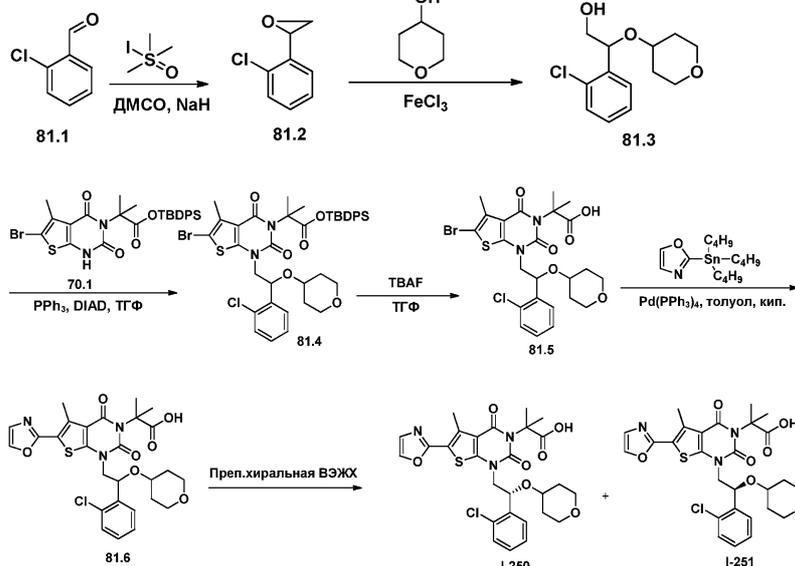
Синтез соединения I-249. Соединение I-249 получали в соответствии со способом согласно примеру 57. Очистка: колонка с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (40:1). Получали 56,6

мг (80%) соединения I-249 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  568 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,23-1,28 (t, 3H), 1,40-1,42 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,77-1,81 (d, 6H), 2,72-2,76 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,32-3,62 (m, 6H), 4,26-4,27 (d, 1H), 5,22-5,26 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 4H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,96 (s, 1H).

Пример 81. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-хлорфенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-250) и

Пример 82. Синтез 2-[1-[(2S)-2-(2-хлорфенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-251).



Синтез соединения 81.3. Соединение 81.3 получали согласно способу, применявшемуся для получения 57.3, путем замены изопропанола на 4-гидроксипиперидин на стадии раскрытия эпоксида. Выделяли светло-желтую жидкость с общим 5% выходом.

Синтез соединения 81.6. Соединение 81.6 получали из 81.3 и 70.1 в соответствии со способом согласно примеру 67. Очистка: Остаток, полученный в результате обработки, наносили в колонку с силикагелем и элюировали ДХМ/MeOH = 100:1. Полученный таким образом продукт повторно очищали путем препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): колонка: C18 с силикагелем; мобильная фаза: ацетонитрил:вода = 0:100, повышая с градиентом до ацетонитрил:вода = 100:0 в течение 16 мин; детектор: УФ 220 нм. Получали 40 мг (23%) 81.6 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединений I-250 и I-251. Энантиомеры 81.6 разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и IPA (выдерживали при 20% IPA в течение 22 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 2,8 мг (7%) соединения I-250 и 3,5 мг (9%) I-251 в виде белых твердых веществ.

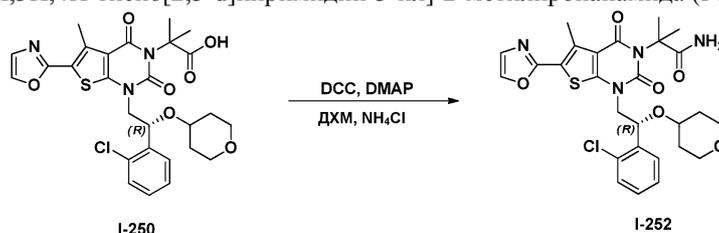
Данные анализа соединения I-250: МС (ИЭР):  $m/z$  574 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=6,0 Гц), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7,29 (s, 1H), 5,49 (q, 1H, J=5,1 Гц), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Данные анализа соединения I-251: МС (ИЭР):  $m/z$  574 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=6,0 Гц), 7,45 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 5,49 (q, 1H, J=3,3 Гц), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,71-3,49 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

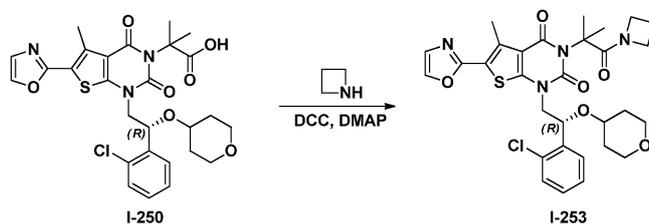
Пример 83. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-хлорфенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамид (I-252).



Соединение I-252 получали из соединения I-250 (пример 81) и хлорида аммония в соответствии со способом согласно примеру 4. Выделяли белое твердое вещество с 60% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  595 (M+Na)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,22 (1H, s), 7,70-7,67 (1H, d), 7,49-7,37 (4H, m), 7,30-6,70 (2H, m), 5,35-5,30 (1H, m), 4,30-4,15 (1H, m), 3,90-3,80 (1H, m), 3,54-3,52 (2H, m), 3,40-3,36 (1H, m), 3,32-3,21 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,66-1,60 (8H, m), 1,32-1,24 (2H, m).

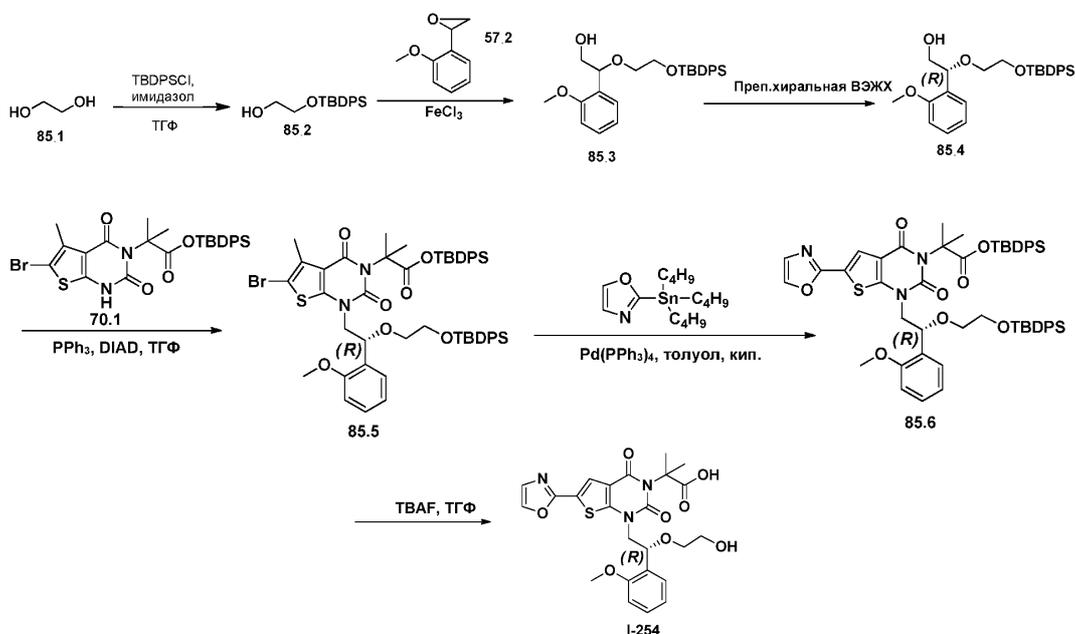
Пример 84. Синтез 3-[1-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил]-1-[(2R)-2-(2-хлорфенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-253).



Соединение I-253 получали из соединения I-250 (пример 81) и азетидина в соответствии со способом согласно примеру 4. Выделяли белое твердое вещество с 49% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  613 ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,24 (1H, s), 7,69-7,66 (1H, d), 7,48-7,38 (4H, m), 5,35-5,30 (1H, m), 4,30-4,21 (1H, m), 3,90-3,88 (4H, m), 3,57-3,48 (2H, m), 3,33-3,30 (1H, m), 3,27-3,24 (3H, m), 2,77 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,70-1,61 (8H, m), 1,38-1,25 (2H, m).

Пример 85. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-гидроксиэтокси)-2-(2-метоксифенил)-этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-254).



Синтез соединения 85.2. В 2 л 3-горлую круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (800 мл), этан-1,2-диол (40 г, 644,46 ммоль, 1,00 экв.) и имидазол (61,4 г, 901,92 ммоль, 1,40 экв.). После этого по каплям добавляли TBDPSCl (186,3 г) при перемешивании при 0°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества и осадок промывали 200 мл ЭА. Полученную смесь промывали 200 мл солевого раствора и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:25). Очистка приводила к получению 83 г (43%) 2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этан-1-ола (85.2) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 85.3. Соединение 85.3 получали согласно способу, использовавшемуся для синтеза 57.3, путем замены изопропанола на 85.2. Выделяли желтую маслянистую жидкость с 5% выходом.

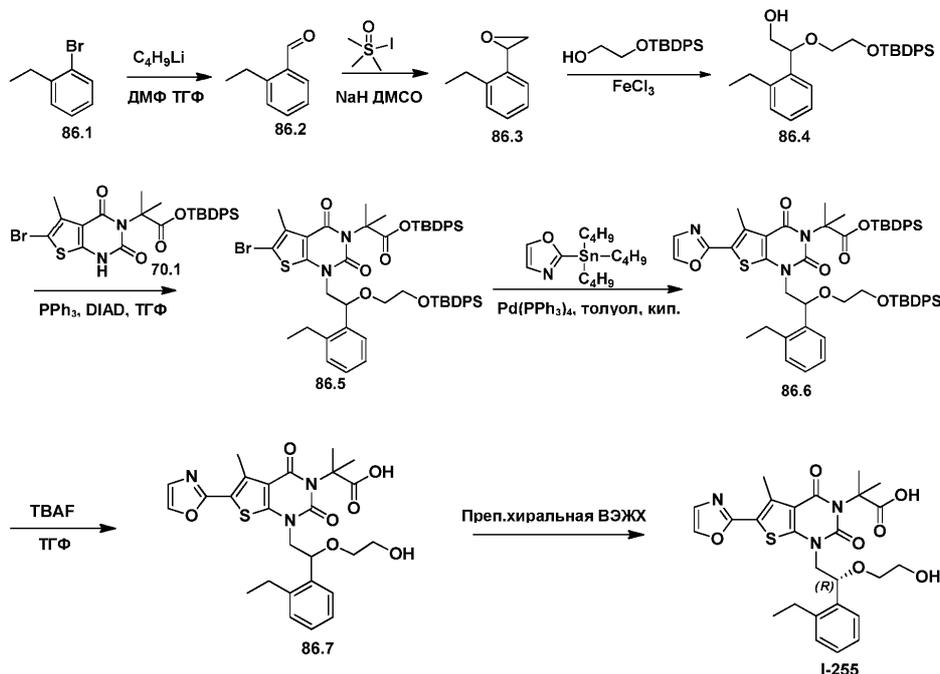
Синтез соединения 85.4. Энантиомеры 85.3 разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 см, 2 мкм; мобильная фаза: гексаны и IPA (выдерживали при 2,0% IPA в течение 16 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 270 мг (39%) 85.4 в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-254. Соединение I-254 получали в соответствии со способом согласно примеру 57. Очистка: Остаток, полученный в результате обработки, наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (40:1). Очистка приводила к получению 14 мг (4% по соединению 70.1) соединения I-254 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  468 ( $M-C_2H_5O_2$ ) $^+$ , 530 ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,65-1,67 (d, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,20-3,39 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H),

3,51-3,57 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 5,16-5,21 (t, 1H), 6,78-6,81 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,41-7,44 (d, 1H), 7,95 (s, 1H).

Пример 86. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-этилфенил)-2-(2-гидроксиэтокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-255).



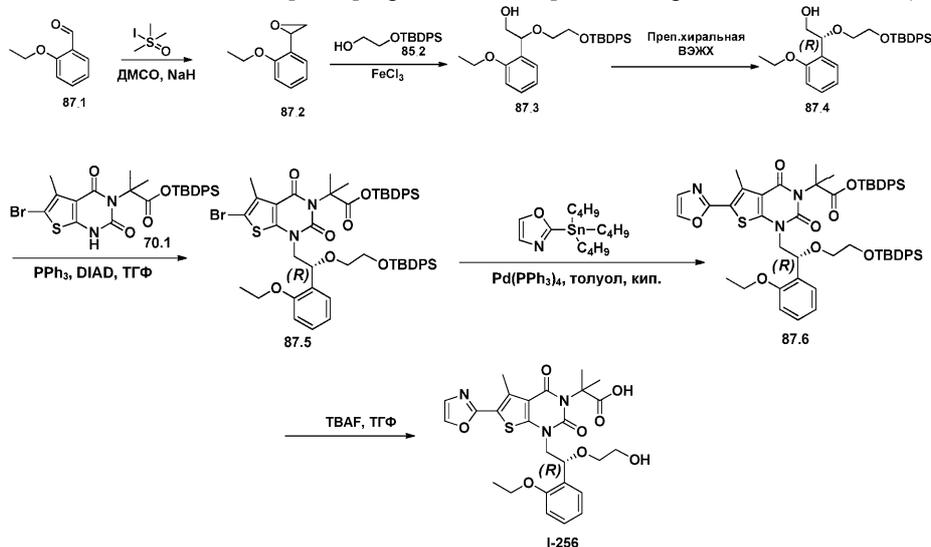
Синтез соединения 86.5. Соединение 86.5 получали аналогично соединению 85.3. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с 2% выходом.

Синтез соединения 86.7. Соединение 86.7 получали в соответствии со способом согласно примеру 57. Очистка: Остаток, полученный в результате обработки, наносили на пластину ТСХ с использованием смеси дихлорметан/метанол/НОАс (40:1:0,1). Очистка приводила к получению 406 мг (57% по соединению 70.1) 86.7 в виде белого порошка.

Синтез соединения I-255. (R)-энантиомер выделяли из 406 мг 86.7 путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IA; мобильная фаза: гексаны (0,1% уксусная кислота):РА = 75:25; детектор: УФ 254 нм. Получали 44,5 мг соединения I-255 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 528 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 7,98 (m, d, J=0,6 Гц), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,31-7,21 (4H, m), 5,19-5,15 (m, dd, J<sub>1</sub>=9 Гц, J<sub>2</sub>=3,3 Гц), 4,26-4,20 (m, dd, J<sub>1</sub>=14,7 Гц, J<sub>2</sub>=3,3 Гц), 3,93-3,85 (m, dd, J<sub>1</sub>=14,7 Гц, J<sub>2</sub>=9 Гц), 3,57-3,53 (2H, m), 3,49-3,40 (1H, m), 2,96-2,87 (1H, m), 2,80-2,70 (4H, m), 1,81 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,30-1,25 (3H, t, J=7,5 Гц).

Пример 87. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-этоксифенил)-2-(2-гидроксиэтокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-256).



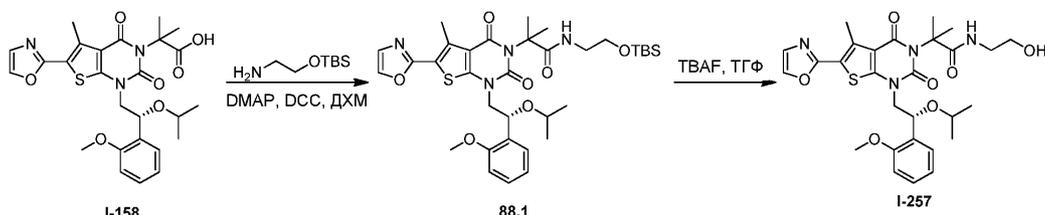
Синтез соединения 87.4. Соединение 87.4 получали из 87.1 аналогично соединению 57.5. Выделяли

желтую маслянистую жидкость с общим 2% выходом.

Синтез соединения I-256. Соединение I-256 получали из 87.4 и 70.1 аналогично способу синтеза соединения I-158 (пример 57). МС (ИЭР):  $m/z$  482 ( $M-C_2H_5O_2$ )<sup>+</sup>, 544 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,31-1,41 (t, 3H), 1,72-1,74 (d, 2H), 2,77-2,81 (s, 3H), 3,32-3,68 (m, 4H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,21-4,23 (m, 2H), 5,30-5,35 (t, 1H), 6,93-7,31 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,52-7,54 (d, 1H), 7,98 (s, 1H).

Пример 88. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамид (I-257).

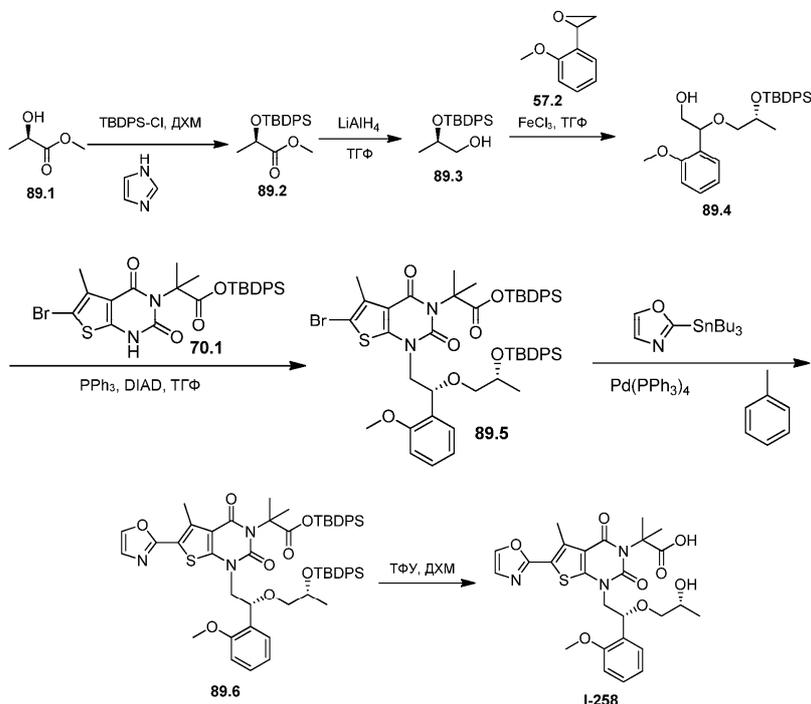


Синтез 88.1. Соединение 88.1 получали из соединения I-158 (пример 57) аналогично примеру 4. Выделяли белое твердое вещество с 48% выходом.

Синтез соединения I-257. В 50-мл круглодонную колбу помещали 88.1 (50 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.), TBAF (20 мг, 0,08 ммоль, 1,05 экв.) и тетрагидрофуран (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем ТСХ с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением 8 мг (19%) соединения I-257 в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  571 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,14-1,15 (m, 6H), 1,71-1,96 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 7,00 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,28-7,33 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,46-7,48 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,87 (s, 1H).

Пример 89. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-гидроксипропокси]-2-(2-метоксифенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-258).



Синтез соединения 89.2. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали дихлорметан (100 мл), метил-(2R)-2-гидроксипропаноат (10 г, 96,06 ммоль, 1,00 экв.) и 1H-имидазол (9,8 г, 143,95 ммоль, 1,50 экв.). После этого по каплям добавляли TBPDPS-Cl (29,1 г, 112,45 ммоль, 1,17 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:50). Очистка приводила к получению 32 г (97%) 89.2 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 89.3. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (200 мл) и 89.2 (28 г, 81,75 ммоль, 1,00 экв.). После этого по частям добавляли LiAlH<sub>4</sub> (1,56 г, 41,11 ммоль,

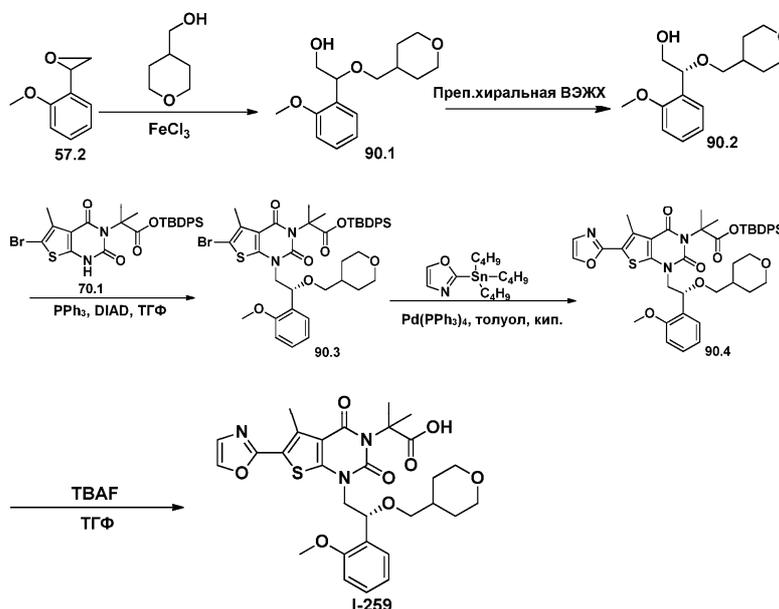
0,50 экв.) при  $-30^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-30^{\circ}\text{C}$ . Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (нас. водн.). Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 200$  мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:30). Это приводило к получению 11,8 г (46%) (2R)-2-[(трет-бутилдифенилсил)пропан-1-ола (89.3) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 89.4. Соединение 89.4 получали из 57.2 и соединения 89.3 аналогично соединению 57.3. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с 1% выходом.

Синтез соединения I-258. Соединение I-258 получали из 89.4 и 70.1 аналогично способу получения соединения 14.5. Выделяли белое твердое вещество с 22% выходом по соединению 70.1. МС (ИЭР):  $m/z$  544 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,05 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,79-1,80 (m, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,13-3,18 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 4H), 4,01-4,06 (m, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 5,27-5,31 (m, 1H), 6,94 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,03 (t,  $J=7,6$ , 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,54 (d,  $J=7,6$ , 1H), 7,98 (s, 1H).

Пример 90. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илметокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-259).

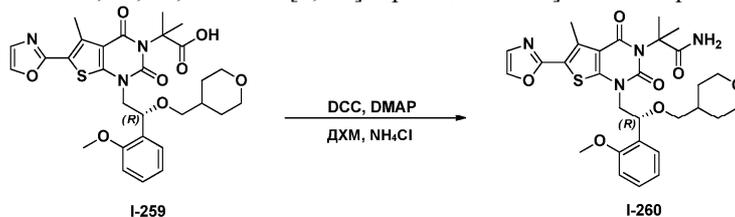


Синтез соединения 90.2. Соединение 90.2 получали из 57.2 и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола аналогично способу синтеза 57.5. Хиральное разделение: Gilson Gx 281; колонка: Venusil Chiral OD-H,  $0,46 \times 25$  см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и EtOH (выдерживали при 5,0% EtOH в течение 18 мин); детектор: УФ 254 нм. Выделяли 970 мг (12%) бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-259. Соединение I-259 получали из 90.2 и 70.1 аналогично способу получения соединения I-158 в примере 57. МС (ИЭР):  $m/z$  584 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,13-1,46 (m, 2H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,62-1,80 (m, 7H), 2,76-2,81 (s, 3H), 3,07-3,12 (t, 1H), 3,25-3,56 (m, 3H), 3,82-3,92 (m, 5H), 4,09-4,21 (m, 2H), 5,21-5,26 (t, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,32-7,32 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 8,00 (s, 1H).

Пример 91. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илметокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамида (I-260).



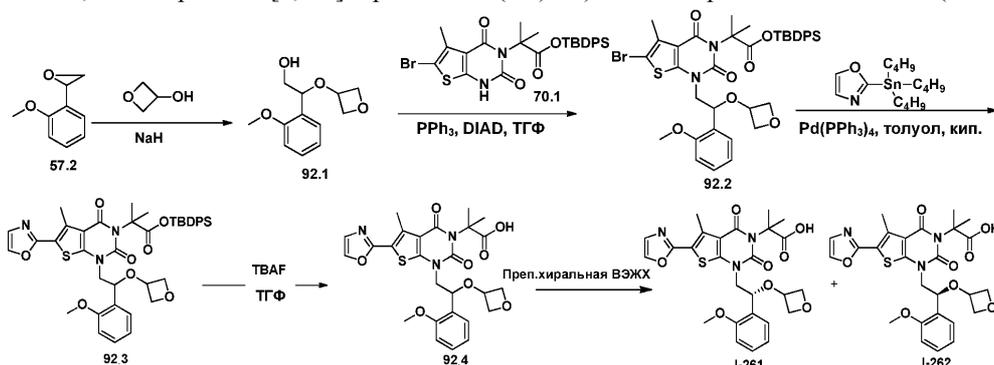
Соединение I-260 получали из соединения I-259 (пример 90) в соответствии со способом согласно примеру 4. Выделяли белое твердое вещество с 43% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  583 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 605 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  8,22 (1H, s), 7,39-7,26 (3H, m), 7,05-6,97 (3H, m), 6,70 (1H, шир. s), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,07-3,94 (2H, m), 3,78-3,70 (5H, m), 3,19-3,00 (4H, m), 2,73 (3H, s), 1,65-1,64 (7H, m), 1,44-1,36 (2H, m), 1,20-0,99 (2H, m).

Пример 92. Синтез (R)-2-(1-(2-(2-метоксифенил)-2-(оксетан-3-илокси)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-

ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидропиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-261) и

Пример 93. Синтез (S)-2-(1-(2-(2-метоксифенил)-2-(оксетан-3-илокси)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидропиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-262).



Синтез соединения 92.1. Соединение 92.1 получали из 57.2 аналогично способу получения 73.2. Выделяли желтую маслянистую жидкость с 8% выходом.

Синтез соединения 92.4. Соединение 92.4 получали из 92.1 и 70.1 аналогично способу синтеза соединения I-158 в примере 57. Выделяли белое твердое вещество с 15% выходом по соединению 70.1.

Синтез соединений I-261 и I-262. Энантиомеры 92.4 (100 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ДЭА) и этанол (0,2% ДЭА) (выдерживали при 25,0% этанола (0,2% ДЭА) в течение 8 мин); детектор: УФ 220/250 нм. Получали 11,1 мг соединения I-261 и 10,2 мг соединения I-262.

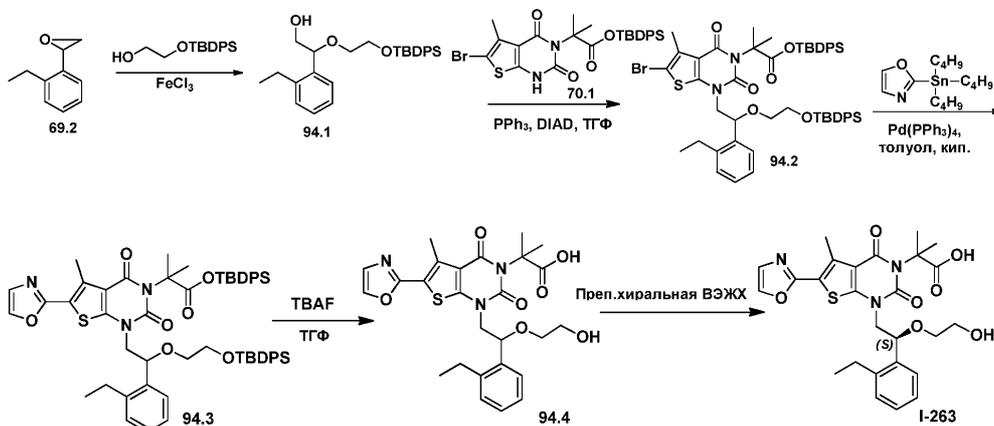
Данные анализа соединения I-261: МС (ИЭР):  $m/z$  542 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,69 (d, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 3H), 4,61-4,71 (m, 3H), 6,02 (шир.s, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,42-7,56 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,4 (шир.s, 1H).

Данные анализа соединения I-262: МС (ИЭР):  $m/z$  542 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,69 (d, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 3H), 4,61-4,71 (m, 3H), 6,01 (шир.s, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,42-7,56 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,40 (шир.s, 1H).

Пример 94. Синтез 2-[1-[(2S)-2-(2-этилфенил)-2-(2-гидроксиэтокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-пиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-263).



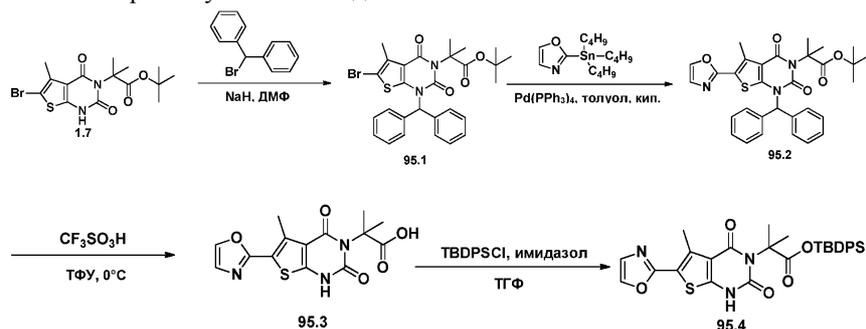
Синтез соединения 94.1. Соединение 94.1 получали из 69.2 при помощи того же способа, что и 57.3. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с 2% выходом.

Синтез соединения 94.4. Соединение 94.4 получали из 94.1 и 70.1 при помощи того же способа, что и соединение I-158 в примере 57. Выделяли белый порошок с 57% выходом.

Выделение соединения I-263. Энантиомеры 94.4 (406 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IA; мобильная фаза: гексаны (0,1% уксусная кислота):ИРА = 75:25; детектор: УФ 254 нм. Получали 34,2 мг соединения I-263 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  528 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 7,98 (m, d, J=0,6 Гц), 7,62-7,59 (1H, m), 7,31-7,21 (4H, m), 5,19-5,15 (m, dd, J<sub>1</sub>=9 Гц, J<sub>2</sub>=3,3 Гц), 4,26-4,20 (m, dd, J<sub>1</sub>=14,7 Гц, J<sub>2</sub>=3,3 Гц), 3,93-3,85 (m, dd, J<sub>1</sub>=14,7 Гц, J<sub>2</sub>=9 Гц), 3,57-3,53 (2H, m), 3,49-3,40 (1H, m), 2,96-2,87 (1H, m), 2,80-2,70 (4H, m), 1,81 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,30-1,25 (3H, t, J=7,5 Гц).

## Пример 95. Синтез промежуточного соединения 95.4.



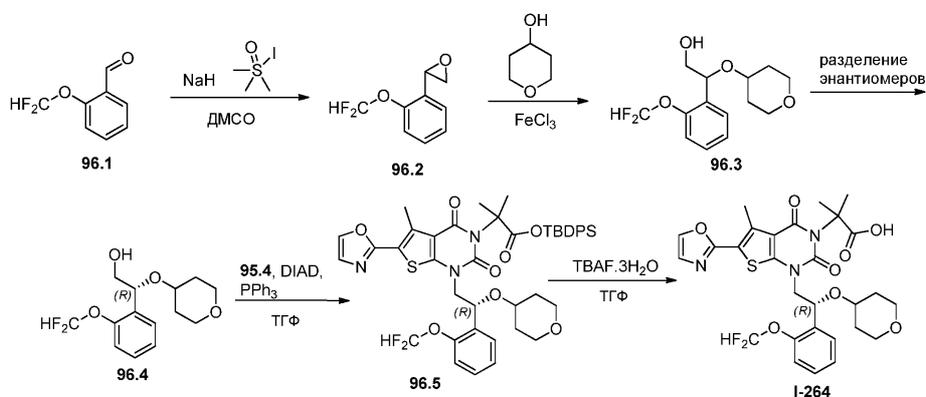
Синтез соединения 95.1. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 1.7 (5 г, 12,40 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (60 мл), [бром(фенилметил)бензол (3,966 г, 16,05 ммоль, 1,29 экв.) и гидрид натрия (644,8 мг, 16,12 ммоль, 1,30 экв., 60%). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 300 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 4×200 мл этилацетата, органические слои объединяли, промывали 200 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:30). Очистка приводила к получению 1,93 г (27%) 95.1 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 95.2. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 95.1 (8,15 г, 14,31 ммоль, 1,00 экв.), толуол (40 мл), 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазол (10,024 г, 27,99 ммоль, 1,96 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,426 г, 2,10 ммоль, 0,15 экв.). Полученный раствор перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи при 110°C на масляной бане, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 5,5 г (69%) 95.2 в виде коричневого твердого вещества.

Синтез соединения 95.3. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 95.2 (5,5 г, 9,86 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (30 мл) и CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (2,97 г). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C на бане вода/лед, а затем разбавляли 300 мл воды. Твердые вещества собирали путем фильтрования, а затем растворяли в 100 мл этанола. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Твердые вещества собирали путем фильтрования с получением 2,5 г (76%) 95.3 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 95.4. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 95.3 (2,556 г, 7,58 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (20 мл), трет-бутил(хлор)дифенилсилан (4,181 г, 15,21 ммоль, 2,00 экв.) и имидазол (1,038 г, 15,26 ммоль, 2,01 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:30). Очистка приводила к получению 4 г (92%) 95.4 в виде белого твердого вещества.

Пример 96. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(дифторметокси)фенил]-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-264).



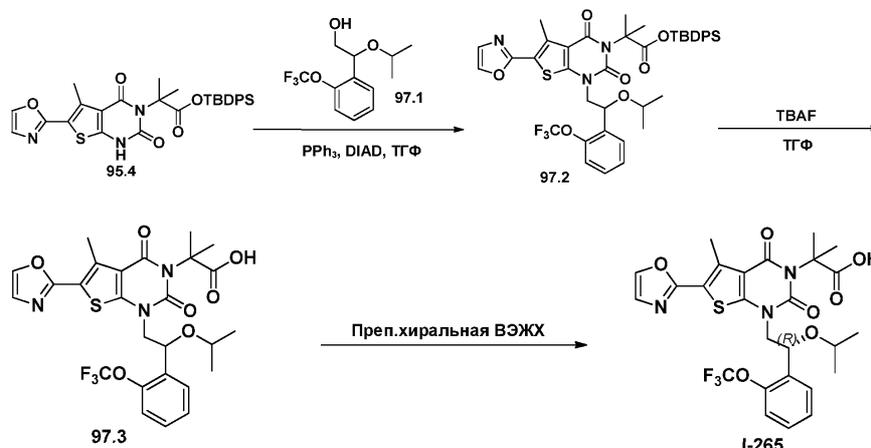
Синтез соединения 96.4. Соединение 96.4 получали из 2-(дифторметокси)бензальдегида согласно способу синтеза 57.5. Хиральное разделение: Gilson Gx 281: колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 2% этанола в течение 13 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Выделяли 248 мг (общий 2% выход по соединению 96.1) бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-264. Соединение I-264 получали из промежуточного соединения 95.4 и 96.4 аналогично соединению 67.8. Выделяли белое твердое вещество с 20% выходом по соединению 95.4. МС

(ИЭР):  $m/z$  607 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,23-1,30 (m, 2H), 1,65 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,96-4,18 (m, 2H), 5,26-5,27 (m, 1H), 7,00-7,65 (m, 5H), 8,24 (s, 1H), 12,42 (s, 1H).

Пример 97. Синтез (R)-2-(1-(2-изопропокси-2-(2-(трифторметокси)фенил)-этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-265).



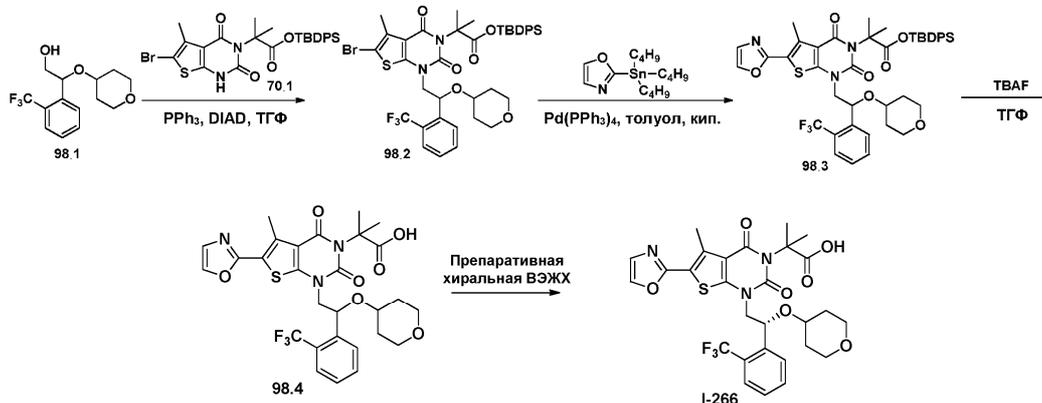
Синтез соединения 97.1. Соединение 97.1 получали из 2-(трифторметокси)бензальдегида и изопропанола при помощи того же способа, что и соединение 57.3. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с общим 17% выходом.

Синтез соединения 97.3. Соединение 97.3 получали из 95.4 и 97.1 аналогично примеру 96. Выделяли белое твердое вещество с 23% выходом по соединению 95.4.

Синтез соединения I-265. R-энантиомер выделяли из 390 мг 97.3 путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Gilson Gx 281; колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТФУ) и IPA (0,1% ТФУ) (выдерживали при 4% IPA (0,1% ТФУ) в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Получали 56,2 мг белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  582 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,23 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 5,16 (t, 1H, J=6,6 Гц), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,65 (d, 6H, J=1,2 Гц), 0,95 (t, 6H, J=6,0 Гц).

Пример 98. Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-илокси)-2-[2-(трифторметил)фенил]этил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-266).

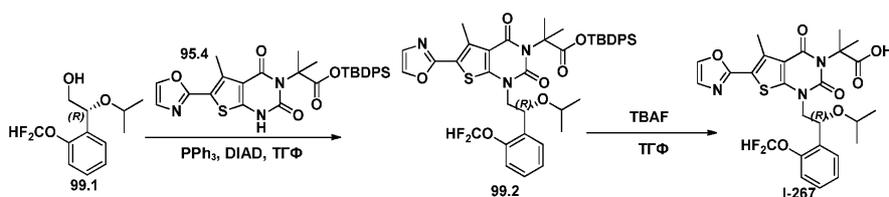


Соединение 98.1. Соединение 98.1 получали из 2-(трифторметокси)бензальдегида и оксан-4-ола при помощи того же способа, что и соединение 57.3. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с 5% выходом по 2-(трифторметокси)бензальдегиду.

Синтез соединения I-266. Соединение I-266 получали из 98.1 и 70.1 аналогично примеру 97. МС (ИЭР):  $m/z$  608 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): 7,90 (2H, m), 7,71-7,63 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,20 (1H, s), 5,35-5,34 (1H, m), 4,30-4,24 (1H, m), 3,89-3,70 (1H, m), 3,55-3,34 (2H, m), 3,33-3,20 (2H, m), 2,73 (3H, s), 1,71-1,50 (8H, m), 1,37-1,20 (2H, m).

Пример 99. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(дифторметокси)фенил]-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-267).

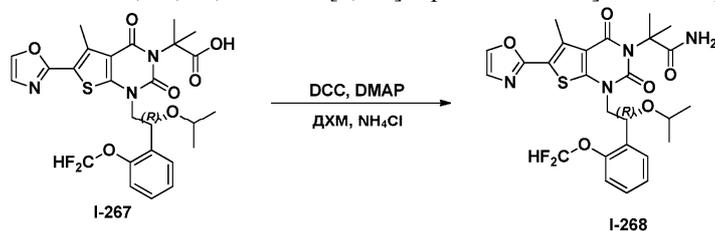


Синтез соединения 99.1. Соединение 99.1 получали из 2-(дифторметокси)бензальдегида и изопропанола при помощи того же способа, что и соединение 57.5. Очистка: колонка Venusil chiral OD-H, 0,46×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны:IPA = 98:2; детектор: УФ 220 нм. Выделяли белое твердое вещество с 13% выходом по 2-(дифторметокси)бензальдегиду.

Синтез соединения I-267. Соединение I-267 получали из 99.1 и 95.4 аналогично соединению I-264 (пример 96). Выделяли белое твердое вещество с 39% выходом по соединению 95.4. МС (ИЭР):  $m/z$  564 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 12,38 (1H, шир.с), 8,23 (1H, s), 7,62-7,61 (m, d, J=1,8 Гц), 7,60-7,22 (3H, m), 7,20-6,97 (2H, m), 5,20-5,16 (1H, t), 4,04 (2H, m), 3,47-3,33 (1H, m), 2,74 (3H, s), 1,65-1,64 (6H, d, J=2,1 Гц), 0,98-0,93 (6H, m).

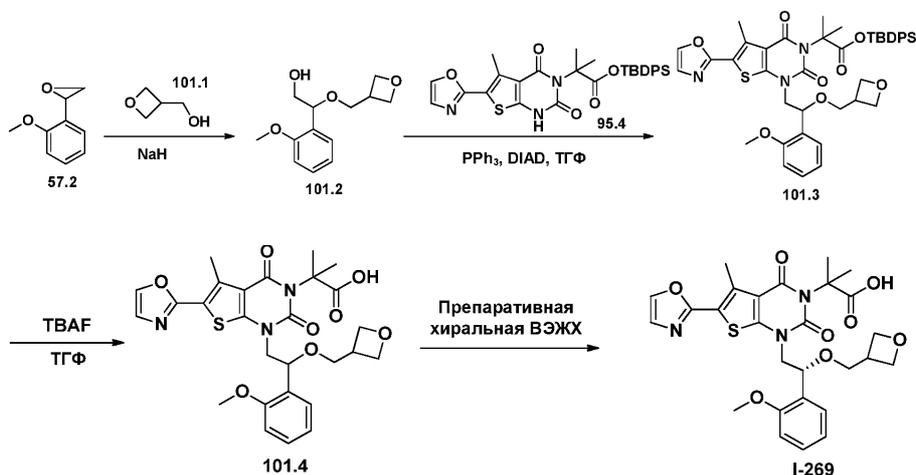
Пример 100. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(дифторметокси)фенил]-2-(пропан-2-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамид (I-268).



Соединение I-268 получали из I-267 и хлорида аммония при помощи способа согласно примеру 4. Выделяли белое твердое вещество с 80% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  563 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 8,22 (1H, s), 7,62-7,60 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,39-7,32 (3H, m), 7,21-6,96 (3H, m), 5,18 (1H, m), 4,03 (2H, m), 3,45-3,41 (1H, m), 2,73 (3H, s), 1,63 (6H, d), 0,96 (6H, d).

Пример 101. Синтез (R)-2-(1-(2-(2-метоксифенил)-2-(оксетан-3-илметокси)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-269).

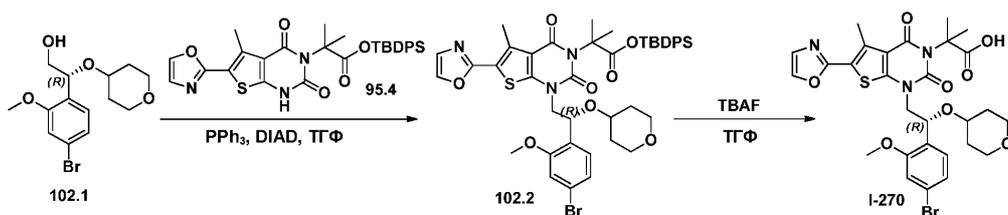


Синтез соединения 101.2. Соединение 101.1 получали из 57.2 и коммерчески доступного 101.1 аналогично 73.2. Выделяли бесцветную маслянистую жидкость с 38% выходом.

Синтез соединения I-269. Соединение I-269 получали из 95.4 и 101.2 аналогично I-265 (пример 97). Выделяли белое твердое вещество с общим 2% выходом по соединению 95.4. МС (ИЭР):  $m/z$  556 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,70 (d, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,62-3,81 (m, 5H), 4,16-4,23 (m, 3H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,48-4,54 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,43-7,57 (m, 1H), 8,17 (s, 1H).

Пример 102: 2-[1-[(2R)-2-(4-бром-2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановая кислота (I-270).

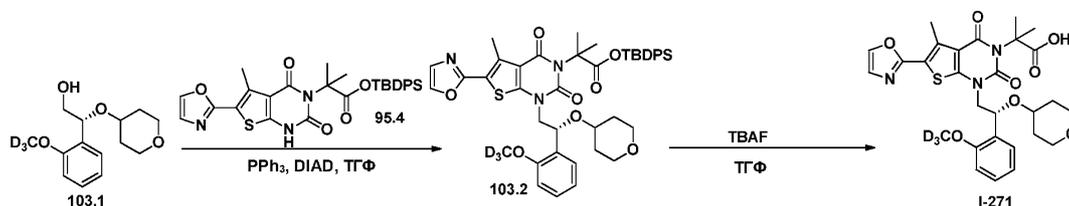


Синтез соединения 102.1. Соединение 102.1 получали из 4-бром-2-метоксифенальдегида и оксан-4-ола аналогично 57.5. R-энантиомер выделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: Chiralcel OJ-H: 0,46×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны:EtOH = 75:25; детектор: 254 нм. Выделяли белое твердое вещество с общим 2% выходом.

Синтез соединения I-270. Соединение I-270 получали из 95.4 и 102.1 аналогично I-264 (пример 96). Выделяли белое твердое вещество с общим 27% выходом по соединению 95.4. МС (ИЭР):  $m/z$  650 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 8,24 (1H, s), 7,43-7,39 (2H, m), 7,25-7,21 (2H, m), 5,23-5,19 (1H, m), 4,07-3,95 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,59-3,49 (2H, m), 3,32-3,20 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,67-1,64 (8H, m), 1,35-1,31 (2H, m).

Пример 103. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(d<sub>3</sub>)метоксифенил]-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-271).

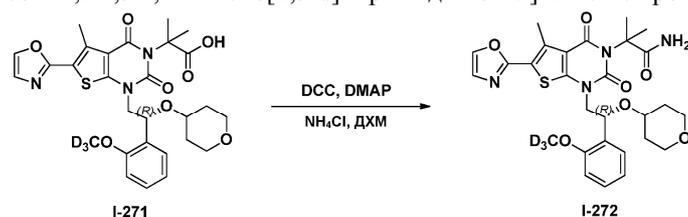


Синтез соединения 103.1. Соединение 103.1 получали из 2-(d<sub>3</sub>)метоксифенальдегида и оксан-4-ола аналогично 57.5. R-энантиомер выделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H: 21,1×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и EtOH (5% EtOH в течение 12 мин); детектор: 220/254 нм. Выделяли белое твердое вещество с общим 9% выходом.

Синтез соединения I-271. Соединение I-271 получали из 95.4 и 103.1 аналогично примеру 96. Выделяли белое твердое вещество с общим 42% выходом по соединению 95.4. МС (ИЭР):  $m/z$  573 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 12,4 (1H, шир.с), 8,25 (1H, s), 7,50-7,49 (1H, d), 7,39 (1H, m), 7,34-7,28 (1H, m), 7,06-6,99 (2H, m), 5,30-5,26 (1H, m), 4,07-3,80 (2H, m), 3,59-3,48 (2H, m), 3,39-3,32 (1H, m), 3,27-3,20 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,69-1,67 (8H, m), 1,38-1,21 (2H, m).

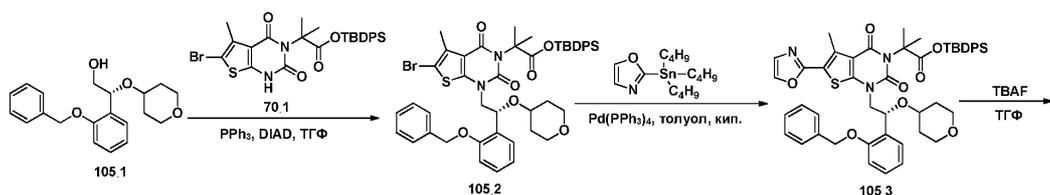
Пример 104. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(d<sub>3</sub>)метоксифенил]-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамид (I-272).

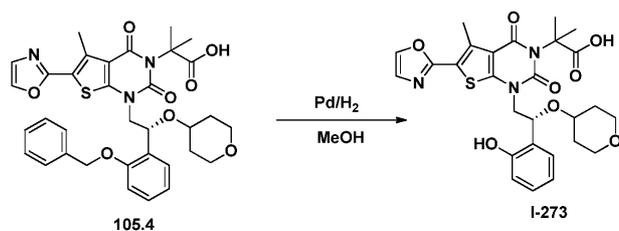


Соединение I-272 получали из I-271 (пример 103) и хлорида аммония при помощи способа согласно примеру 4. Выделяли белое твердое вещество с 57% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  594 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 1,20-1,33 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,94-4,04 (m, 2H), 5,26-5,31 (s, 1H), 6,99-7,06 (m, 4H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,47-7,50 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

Пример 105. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-гидроксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-273).





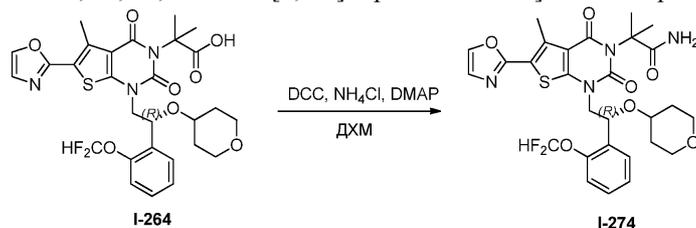
Синтез соединения 105.1. Соединение 105.1 получали из 2-(бензилокси)бенальдегида и оксан-4-ола аналогично 57.5. R-энантиомер выделяли путем препаративной SFC в следующих условиях: колонка: Chiralpak AD-H, 2×25 см; мобильная фаза: CO<sub>2</sub> (75%), этанол (25%); детектор: УФ 254 нм. Выделяли продукт с общим 10% выходом по 2-(бензилокси)бенальдегиду.

Синтез соединения 105.4. Соединение 105.4 получали из 70.1 и 105.1 аналогично примеру 57. Выделяли белое твердое вещество с общим 25% выходом по соединению 70.1.

Синтез соединения I-273. В 100-мл круглодонную колбу помещали 105.4 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (20 мл). После этого добавляли палладий на углеродной подложке (20 мг). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом, после чего продували водородом. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем тонкослойной хроматографии с мобильной фазой дихлорметан/MeOH/HOAc (30:1:0,15). Получали 35,7 мг (41%) I-273 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,18-1,34 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,12-3,35 (m, 3H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H).

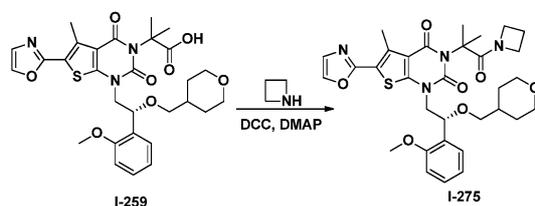
Пример 106. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(дифторметокси)фенил]-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамид (I-274).



Соединение I-274 получали из I-264 (пример 96) и хлорида аммония аналогично примеру 4. Выделяли 63,4 мг белого твердого вещества с 57% выходом. МС (ИЭР): m/z 627 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 1,24-1,34 (m, 2H), 1,63-1,65 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 5,27 (m, 1H), 6,98 (шир.s, 1H), 6,98 (шир.s, 1H), 7,18 (шир.s, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,34-7,47 (m, 3H), 7,62-7,64 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

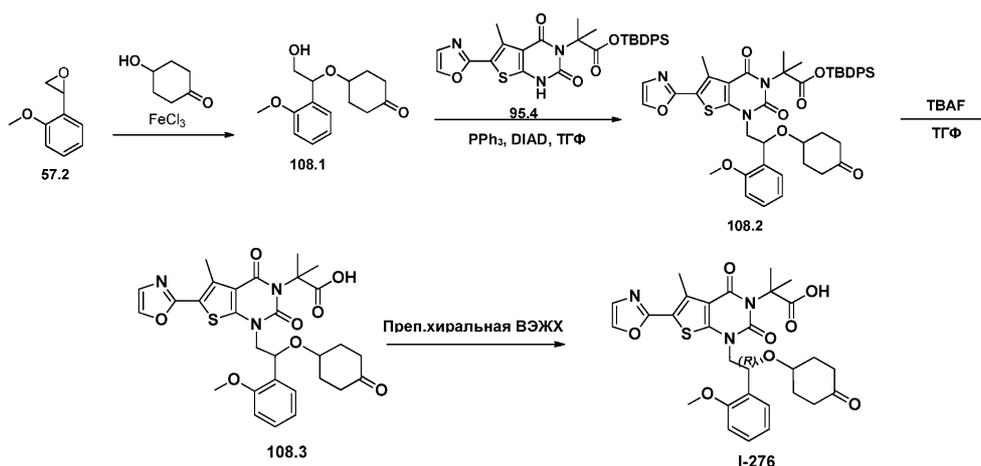
Пример 107. Синтез 3-[1-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил]-1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илметокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-275).



Соединение I-275 получали из I-259 (пример 90) и азетидина аналогично примеру 4. Вместо круглодонной колбы использовали герметичную пробирку. Выделяли 46,8 мг белого твердого вещества с 44% выходом. МС (ИЭР): m/z 623 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 8,23 (1H, s), 7,40-7,28 (3H, m), 7,06-7,00 (2H, m), 5,14-5,09 (1H, t), 4,09 (1H, m), 3,87-3,84 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,78-3,69 (2H, m), 3,19-3,11 (3H, m), 3,06-3,00 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,14-2,09 (2H, m), 1,63-1,61 (6H, d), 1,44-1,35 (2H, m), 1,10-1,03 (2H, m).

Пример 108. Синтез (R)-2-(1-(2-(2-метоксифенил)-2-((4-оксоциклогексил)окси)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-276).

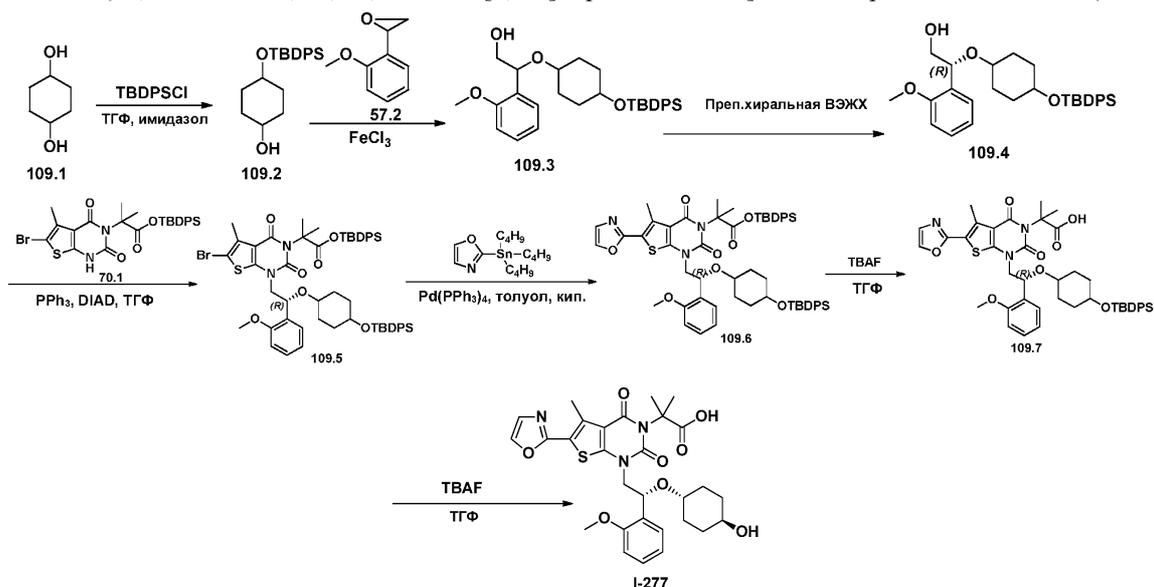


Синтез соединения 108.1. Соединение 108.1 синтезировали из 57.2 и 4-гидроксициклогексан-1-она при помощи способа синтеза соединения 57.3. Выделяли 400 мг бесцветной маслянистой жидкости с 5% выходом.

Синтез соединения I-276. Соединение I-276 получали из 108.1 и 95.4 аналогично примеру 97. Выделяли 7,7 мг (1% по соединению 95.4) белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  582 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,64-1,78 (m, 10H), 2,06-2,20 (m, 3H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 5,31-5,35 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,52-7,42 (d, 1H), 8,23 (s, 6H), 12,42 (s, 1H).

Пример 109: 2-[1-[(2R)-2-[(4-гидроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановая кислота (I-277).



Синтез соединения 109.2. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали циклогексан-1,4-диол (20 г, 172,18 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (500 мл) и 1H-имидазол (17,58 г, 258,24 ммоль, 1,50 экв.). После этого по каплям добавляли раствор трет-бутил(хлор)дифенилсилана (49,69 г, 180,78 ммоль, 1,05 экв.) в диоксане (100 мл) при перемешивании при 15°C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч при 15-20°C. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат разбавляли 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×200 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20). Очистка приводила к получению 32,98 г (54%) 109.2 в виде белого полутвердого вещества.

Синтез соединения 109.4. Соединение 109.4 получали из 109.2 и 57.2 при помощи способа синтеза 57.5. Очистка: хиральная препаративная ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 5% этанола в течение 15 мин); детектор: УФ 220/254 нм.

Синтез соединения 109.7. Соединение 109.7 получали из 70.1 и 109.4 аналогично примеру 57. Выделяли белое твердое вещество с 14% выходом по соединению 70.1.

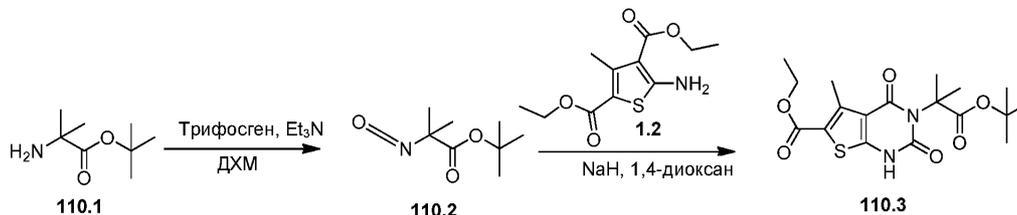
Синтез соединения I-277. В 10-мл круглодонную колбу помещали раствор 109.7 (100 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл). Добавляли TBAF (127 мг) и полученный раствор перемеши-

вали в течение 3 дней при комнатной температуре.

Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем препаративной ТСХ, элюируя смесью метанол/ДХМ/НОАс (10:200:1). Получали 7,8 мг (11%) соединения I-277 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  584 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0,88-0,94 (m, 1H), 1,01-1,29 (m, 3H), 1,48-1,84 (m, 10H), 2,70 (s, 3H), 2,97-3,22 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 5,24-5,29 (t, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 7,15-7,20 (t, 2H), 7,41-7,44 (d, 1H), 7,86 (s, 1H).

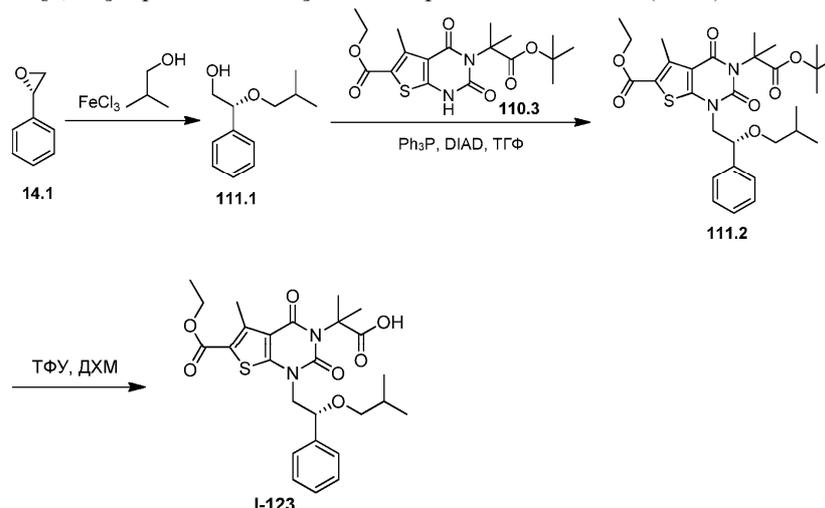
Пример 110. Синтез промежуточного соединения 110.3.



Синтез соединения 110.2. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-2-амино-2-метилпропаноата (1,2 г, 7,54 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл). После этого по частям добавляли дитрихлорметилкарбонат (750 мг, 2,53 ммоль, 0,34 экв.) при 0°C. Через 30 мин по каплям добавляли триэтиламин (2,3 г, 22,73 ммоль, 3,02 экв.) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 20 мл диэтилового эфира. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка приводила к получению 1,4 г (масса неочищенного вещества) трет-бутил-2-изоцианато-2-метилпропаноата (110.2) в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез промежуточного соединения 110.3. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор 1.2 (1,62 г, 6,30 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл). После этого добавляли гидрид натрия (280 мг, 7,00 ммоль, 1,11 экв., 60%) при 10°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К полученной смеси по каплям добавляли раствор 110.2 (1,4 г, 7,56 ммоль, 1,20 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) при перемешивании при 10°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали до 100°C при перемешивании в течение ночи. Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 0,2 г (масса неочищенного вещества) промежуточного соединения 110.3 в виде желтой маслянистой жидкости.

Пример 111: 2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-1-[(2R)-2-(2-метилпропокси)-2-фенилэтил]-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановая кислота (I-123).

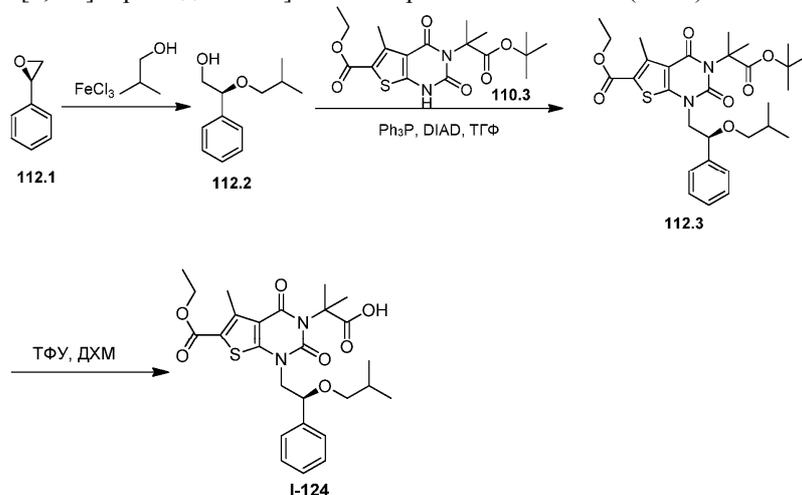


Синтез соединения 111.1. Соединение 111.1 получали из метилпропан-1-ола и 14.1 аналогично способу синтеза соединения 57.3. Выделяли 111.1 в виде бесцветной маслянистой жидкости с 68% выходом.

Синтез соединения I-123. Соединение I-123 получали из 111.1 и 110.3 аналогично соединению 2.5. Неочищенный продукт (150 мг) очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (0,1% ТФУ) (выдерживали при 5,0% этанола (0,1% ТФУ) в течение 15 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Выделяли 33,7 мг светло-коричневого твердого вещества с 12% выходом по соединению 110.3. МС (ИЭР):  $m/z$  517 (M+H)<sup>+</sup>, 539 (M+Na)<sup>+</sup>, 580 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0,67-0,73 (m, 6H), 1,31 (t,  $J=6,9$ , 3H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,70 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,93-3,09 (m, 2H), 3,79-3,87 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 4,28 (q,  $J=7,2$ , 2H), 4,69-4,73 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 5H).

Пример 112. 2-[6-(Этоксикарбонил)-5-метил-1-[(2S)-2-(2-метилпропокси)-2-фенилэтил]-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановая кислота (I-124).

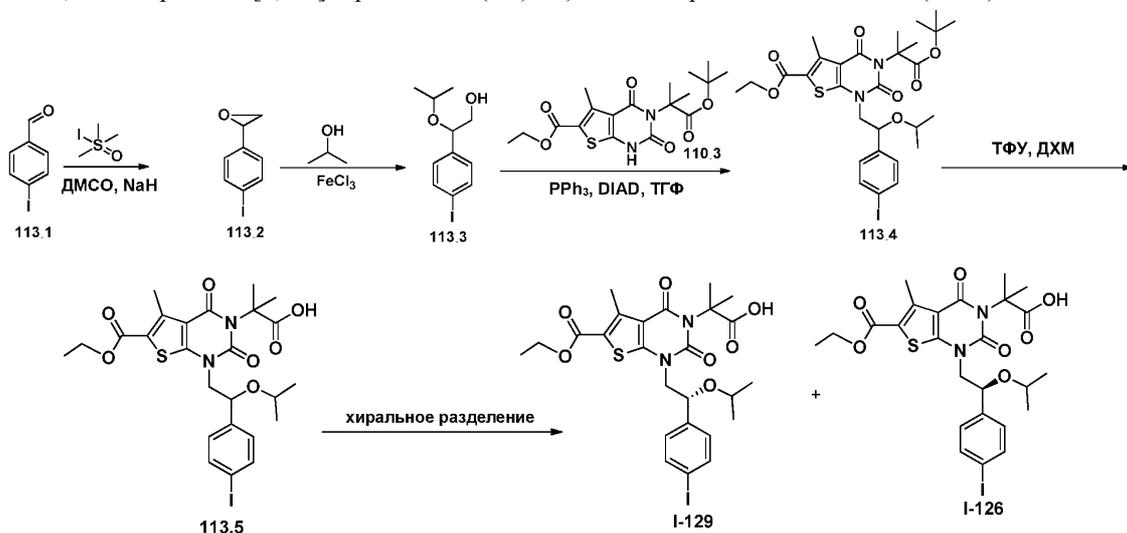


Соединение I-124 получали из 112.1 и 110.3 аналогично примеру 111. Выделяли 22.2 мг (10% по соединению 110.3) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  517 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 539 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 580 ( $\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSCO-d}_6$ ):  $\delta$  0,64-0,72 (m, 6H), 1,31 (t,  $J=6,9$ , 3H), 1,65 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,25 (q,  $J=7,2$ , 2H), 4,64-4,68 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 5H).

Пример 113. Синтез (R)-2-(6-(этоксикарбонил)-1-(2-(4-йодфенил)-2-изопропоксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-129) и

Пример 114. Синтез (S)-2-(6-(этоксикарбонил)-1-(2-(4-йодфенил)-2-изопропоксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-126).



Синтез соединения 113.3. Соединение 113.3 получали аналогично соединению 57.3. Выделяли 1,036 г (59% по соединению 113.1) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 113.5. Соединение 113.5 получали аналогично соединению 2.5. Выделяли 1,2 г белого твердого вещества с 79% выходом по соединению 110.3.

Синтез соединений I-129 и I-126. Энантиомеры 113.5 (1,2 г) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC,  $2 \times 25$  см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 15,0% этанола в течение 23 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 325,8 мг I-129 ( $t_R = 18,56$  мин) и 325,7 мг I-126 ( $t_R = 13,09$  мин) в виде белых твердых веществ.

Данные анализа соединения I-129: МС (ИЭР):  $m/z$  629 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 692 ( $\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSCO-d}_6$ ):  $\delta$  0,89 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 12,3 (шир.s, 1H).

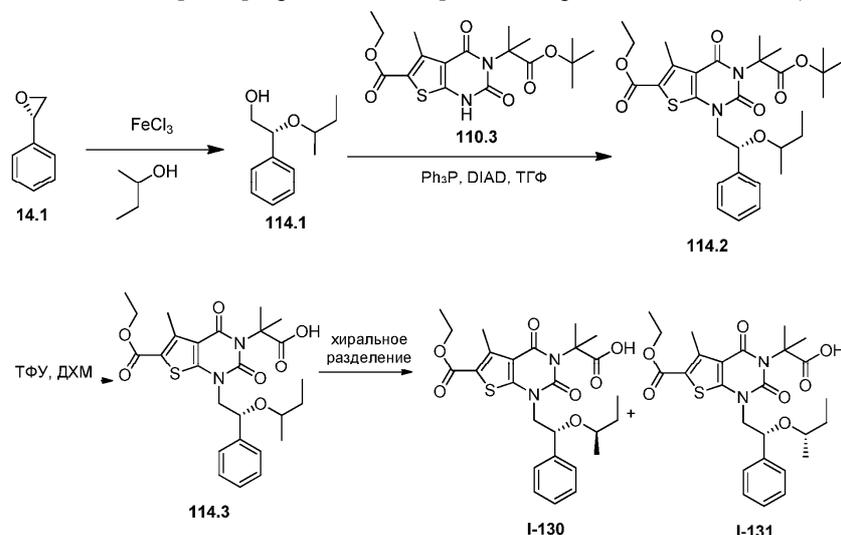
Данные анализа соединения I-126: МС (ИЭР):  $m/z$  629 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 692 ( $\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSCO-d}_6$ ):  $\delta$  0,89 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 3,41

(m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 12,3 (шир.с, 1H).

Пример 114. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-бутан-2-илокси]-2-фенилэтил]-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-130) и

Пример 115. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-бутан-2-илокси]-2-фенилэтил]-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-131).



Синтез соединения 114.1. Соединение 114.1 получали из 14.1 аналогично соединению 57.3. Выделяли 1,3 г (40%) бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 114.3. Соединение 114.3 получали аналогично соединению 2.5. Выделяли 320 мг белого твердого вещества с 77% выходом по соединению 110.3.

Синтез соединений I-130 и I-131. Энантиомеры 114.3 разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson): колонка: Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, 2,12×25, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТФУ) и этанол (выдерживали при 5,0% этанола в течение 22 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Соединение I-130 элюировали первым и выделяли с 65% выходом (117,4 мг) в виде белого твердого вещества. Соединение I-131 элюировали вторым и выделяли с 54% выходом (97,2 мг) в виде белого твердого вещества.

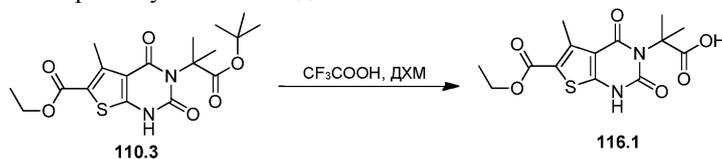
Данные анализа соединения I-130: МС (ИЭР)  $m/z$  517 (M+H)<sup>+</sup>, 539 (M+Na)<sup>+</sup>, 580 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,66 (t, J=6,9, 3H), 0,91 (d, J=6,3, 3H), 1,26-1,35 (m, 2H), 1,40 (t, J=7,5, 3H), 1,75-1,77 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,31 (q, J=7,2, 2H), 7,29-7,43 (m, 5H).

Данные анализа соединения I-131: МС (ИЭР):  $m/z$  517 (M+H)<sup>+</sup>, 539 (M+Na)<sup>+</sup>, 580 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

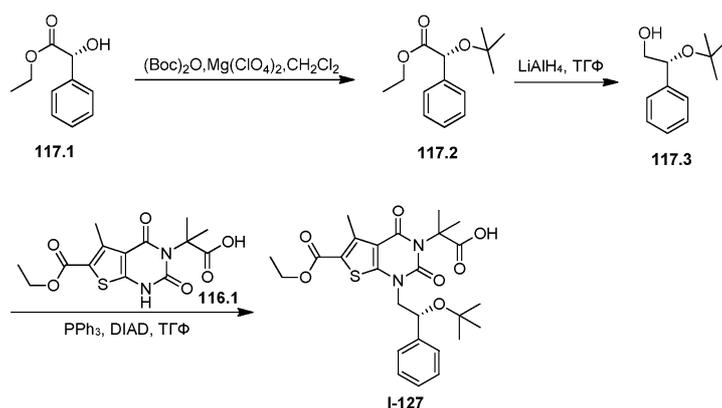
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,66 (t, J=6,9, 3H), 0,91 (d, J=6,3, 3H), 1,26-1,35 (m, 2H), 1,40 (t, J=7,5, 3H), 1,75-1,77 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,31 (q, J=7,2, 2H), 7,29-7,43 (m, 5H).

Пример 116. Синтез промежуточного соединения 116.1.



В 25-мл круглодонную колбу помещали 110.3 (500 мг, 1,26 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл) и CF<sub>3</sub>COOH (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 0,409 г (95%) промежуточного соединения 116.1 в виде белого твердого вещества.

Пример 117. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(трет-бутокс)-2-фенилэтил]-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-127).



Синтез соединения 117.2. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали этил-(2R)-2-гидрокси-2-фенилацетат (117.1, 5 г, 27,75 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (50 мл),  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  (0,619 г, 0,10 экв.) и  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (13,912 г, 63,74 ммоль, 2,30 экв.).

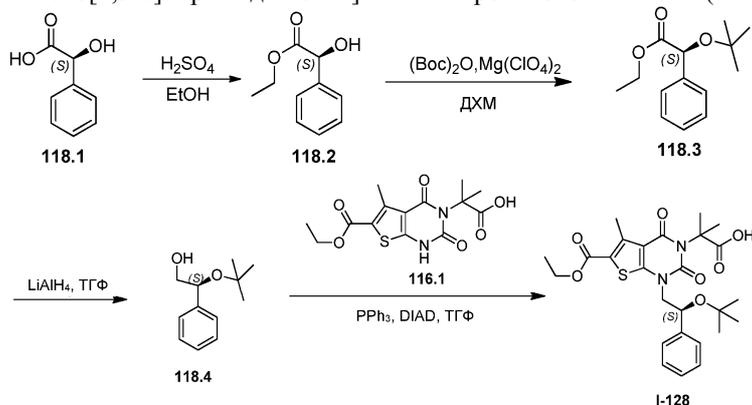
Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C. Затем реакцию гасили путем добавления воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием ЭА/ПЭ (1:25). Очистка приводила к получению 2,5 г (38%) этил-(2R)-2-(трет-бутоксид)-2-фенилацетата (117.2) в виде светло-желтой жидкости.

Синтез соединения 117.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (10 мл), 117.2 (500 мг, 2,12 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{LiAlH}_4$  (81 мг, 2,13 ммоль, 1,01 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C на бане вода/лед. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл этилацетата. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 0,38 г (92%) (2R)-2-(трет-бутоксид)-2-фенилэтан-1-ола (117.3) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-127. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 116.1 (200 мг, 0,59 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (30 мл), DIAD (238 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.),  $\text{PPh}_3$  (309 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.) и 117.3 (114 мг, 0,59 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/гексан (1:25). Полученный таким образом продукт (100 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: Xbridge Prep Phenyl 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (от 6,0%  $\text{CH}_3\text{CN}$  до 50,0% за 10 мин); детектор: 220/254 нм. Получали 24,9 мг (8%) соединения I-127 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  517 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 443 ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0,94 (s, 9H), 1,22-1,27 (t, 3H), 1,58-1,61 (d, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,80-3,86 (q, 2H), 4,19-4,24 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 7,09-7,46 (m, 5H), 12,38-12,51 (s, 1H).

Пример 118. Синтез 2-[1-[(2S)-2-(трет-бутоксид)-2-фенилэтил]-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-128).

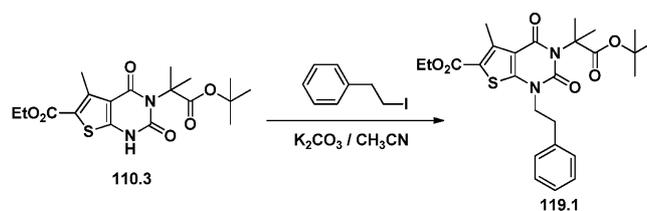


Синтез соединения 118.4. Соединение 118.4 получали из 118.1 аналогично соединению 117.3. Выделяли 220 мг белого твердого вещества с общим 16% выходом.

Синтез соединения I-128. Соединение I-128 получали из 118.4 и 116.1 аналогично примеру 117. МС (ИЭР):  $m/z$  517 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 443 ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$ ).

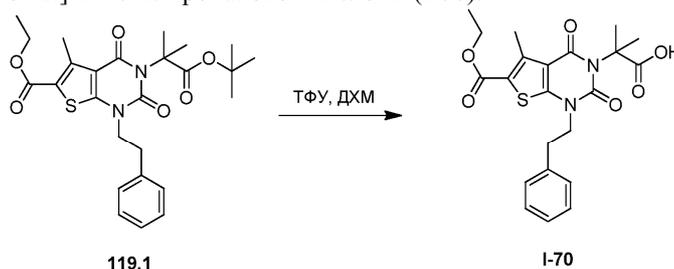
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0,94 (s, 9H), 1,22-1,27 (t, 3H), 1,59-1,61 (d, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,79-3,82 (q, 2H), 4,19-4,26 (q, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 7,09-7,43 (m, 5H), 12,382 (s, 1H).

Пример 119. Синтез промежуточного соединения 119.1.



Синтез соединения 119.1. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 110.3 (1 г, 2,52 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 мл), карбонат калия (1,045 г, 7,56 ммоль, 3,00 экв.) и (2-йодэтил)бензол (1,172 г, 5,05 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием ЭА/ПЭ (1:100-1:15). Очистка приводила к получению 1,24 г (98%) 119.1 в виде белого твердого вещества.

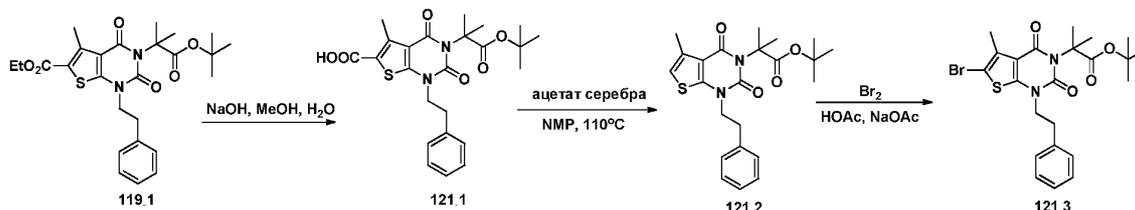
Пример 120. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-70).



Соединение I-70 синтезировали согласно способу получения промежуточного соединения 116.1. Выделяли 50 мг белого твердого вещества с 38% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  445 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  1,29 (t,  $J=9,6$  Гц, 3H), 1,63 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,98 (t,  $J=9,6$  Гц, 2H), 4,07 (t,  $J=9,6$  Гц, 2H), 4,27 (q,  $J=9,6$  Гц, 2H), 7,19-7,31 (m, 5H), 12,40 (s, 1H).

Пример 121. Синтез промежуточного соединения 121.3.

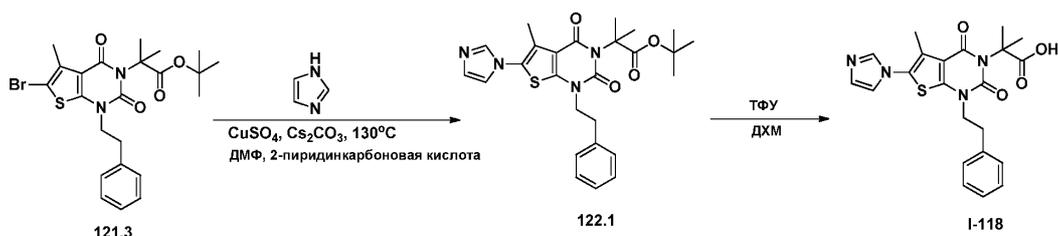


Синтез соединения 121.1. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 119.1 (1,017 г, 2,03 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (40 мл). Затем по каплям добавляли раствор гидроксида натрия (162 мг, 4,05 ммоль, 2,00 экв.) в воде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления HCl (водн.). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем перекристаллизации из смеси ЭА/ПЭ в соотношении 1:4. Получали 0,578 г (60%) 121.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 121.2. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 121.1 (578 мг, 1,22 ммоль, 1,00 экв.), NMP (40 мл), карбонат калия (169 мг, 1,22 ммоль, 1,00 экв.) и AgOAc (0,204 г). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Затем реакцию гасили путем добавления воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием ЭА/ПЭ (1:25). Очистка приводила к получению 0,445 г (85%) 121.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 121.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали 121.2 (445 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (5 мл) и  $\text{CH}_3\text{COONa}$  (0,170 г). Затем по каплям добавляли  $\text{Br}_2$  (167 мг, 1,04 ммоль, 1,01 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием ЭА/ПЭ (1:25). Очистка приводила к получению 0,502 г (95%) промежуточного соединения 121.3 в виде белого твердого вещества.

Пример 122. Синтез 2-[6-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-118).

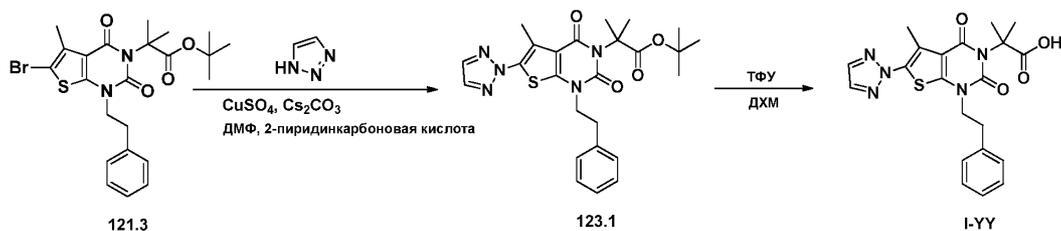


Синтез соединения 122.1. В 10-мл герметичную пробирку, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 121.3 (200 мг, 0,39 ммоль, 1,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл), 1*H*-имидазол (200 мг, 2,94 ммоль, 7,45 экв.), пиридин-2-карбоновую кислоту (50 мг, 0,41 ммоль, 1,03 экв.),  $\text{CuSO}_4$  (100 мг, 0,63 ммоль, 1,60 экв.) и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (400 мг, 1,23 ммоль, 3,11 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 140°C. Затем реакцию гасили путем добавления 5 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×5 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 166 мг (85%) 122.1 в виде коричневой маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-118. В 100-мл круглодонную колбу помещали 122.1 (166 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (50:1). Очистка приводила к получению 121,7 мг (83%) I-118 в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  439 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 1,61 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,95 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,00 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,47-7,16 (m, 5H), 7,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 12,38 (шир.s, 1H).

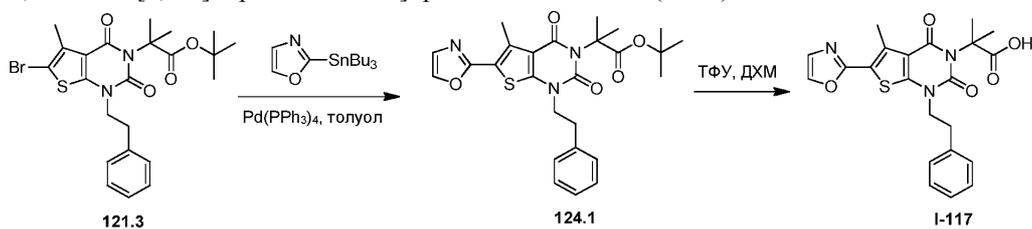
Пример 123. Синтез 2-метил-2-[5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-122).



Соединение I-122 получали из 1*H*-1,2,3-триазола и промежуточного соединения 121.3 в соответствии со способом согласно примеру 122. Выделяли 20,6 мг белого твердого вещества с 5% выходом по соединению 123.1. МС (ИЭР):  $m/z$  440 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц): δ 1,75 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,05 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,08 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,26-7,12 (m, 5H), 7,91 (s, 1H).

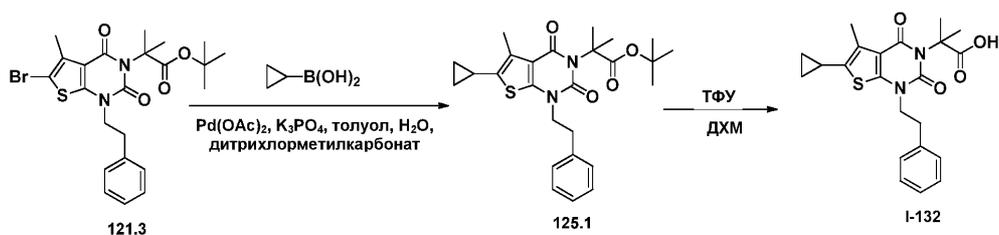
Пример 124. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-117).



Соединение I-117 получали из 121.3 аналогично способу согласно примеру 7. МС (ИЭР):  $m/z$  440 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): δ 1,79 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,11 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,15 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 5H), 7,96 (s, 1H).

Пример 125. Синтез 2-[6-циклопропил-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-132).

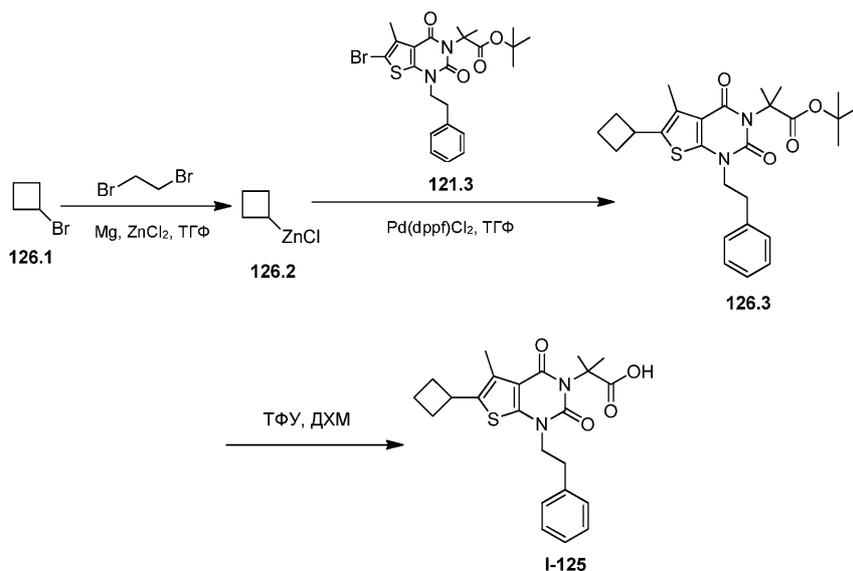


Синтез соединения 125.1. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 121.3 (200 мг, 0,39 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилбороновую кислоту (200 мг, 2,33 ммоль, 5,91 экв.), дитрихлорметилкарбонат (20 мг, 0,07 ммоль, 0,17 экв.),  $K_3PO_4$  (300 мг, 1,41 ммоль, 3,59 экв.),  $Pd(OAc)_2$  (10 мг, 0,04 ммоль, 0,11 экв.), воду (0,5 мл) и толуол (20 мл). Полученный раствор нагревали до температуры обратной конденсации в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток нанесли в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 170 мг белого твердого вещества.

Синтез соединения I-132. В 50-мл круглодонную колбу помещали 125.1 (170 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток нанесли в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (20:1). Очистка приводила к получению 22 мг (15%) I-132 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  413 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  0,67 (t,  $J=5,2$  Гц, 2H), 0,97 (t,  $J=8$  Гц, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,03 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,08 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 7,29-7,18 (m, 5H).

Пример 126. Синтез 2-[6-циклобутил-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-125).



Синтез соединения 126.2. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали суспензию Mg (0,46 г) в тетрагидрофуране (10 мл), затем примерно 10% от 2-г навески бромциклобутана (14,81 ммоль, 1,00 экв.). Затем для запуска реакции добавляли несколько капель 1,2-дибромэтана. После этого по каплям добавляли раствор оставшегося бромциклобутана (2 г, 14,81 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После охлаждения до 0°C по частям добавляли  $ZnCl_2$  (2,22 г, 16,29 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и использовали непосредственно на следующей стадии.

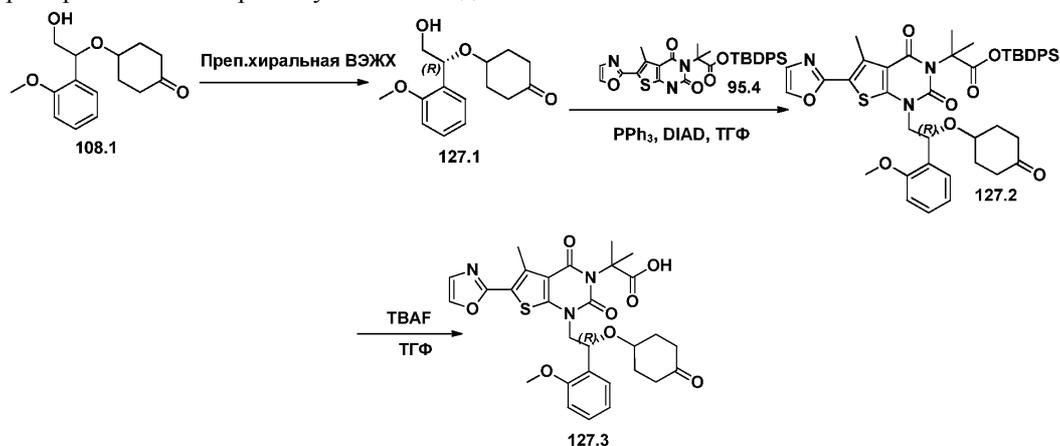
Синтез соединения 126.3. Раствор  $Pd(dppf)Cl_2$  (72 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.) и 121.3 (500 мг, 0,99 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли в колбу с хлор(циклобутил)цинком (126.2, неочищенный раствор). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл  $NH_4Cl$  (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:40). Очистка приводила к получению 240 мг (50%) 126.3 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-125. В 50-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (5 мл), 126.3 (240 мг, 0,50 ммоль, 1,00 экв.) и трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток нанесли в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (50:1). Очистка приводила к получению 43,5

мг (21%) соединения I-125 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  426 (M+H)<sup>+</sup>, 449 (M+Na)<sup>+</sup>, 490 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,59 (s, 6H), 1,77-1,81 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,31-2,34 (m, 2H), 2,93 (t, J=7,5, 2H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,99 (t, J=7,5, 2H), 7,15-7,28 (m, 5H).

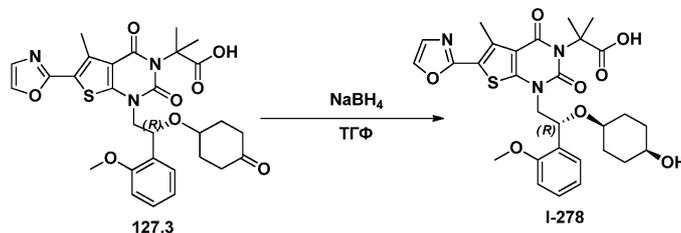
Пример 127. Синтез промежуточного соединения 127.3.



Синтез соединения 127.1. Энантиомеры рацемата 108.1 (400 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и IPA (выдерживали при 5% IPA в течение 36 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Получали 180 мг 127.1.

Синтез соединения 127.3. Соединение 127.3 получали из 95.4 и 127.1 аналогично способу согласно примеру 96. Выделяли белое твердое вещество с 53% выходом по соединению 95.4.

Пример 128. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гидроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-278).

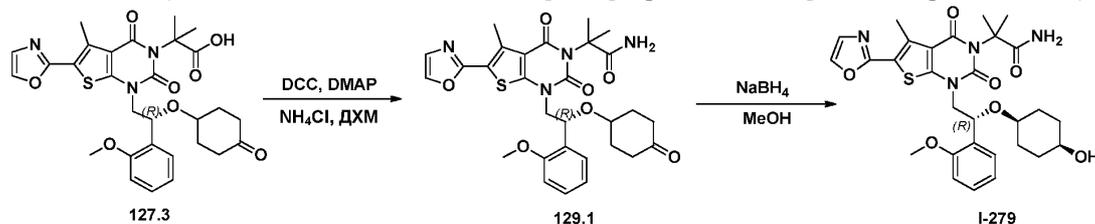


В 25-мл круглодонную колбу помещали 127.3 (600 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (5 мл). Затем добавляли боргидрид натрия (40 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C.

Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (400 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: Xbridge Prep Phenyl 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (50 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 40,0% CH<sub>3</sub>CN до 60,0% за 20 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Получали 93,5 мг (16%) соединения I-278 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  584 (M+H)<sup>+</sup>, 606 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,21-1,40 (m, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,68 (d, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,89-4,03 (m, 2H), 5,24 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

Пример 129. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гидроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамид (I-279).



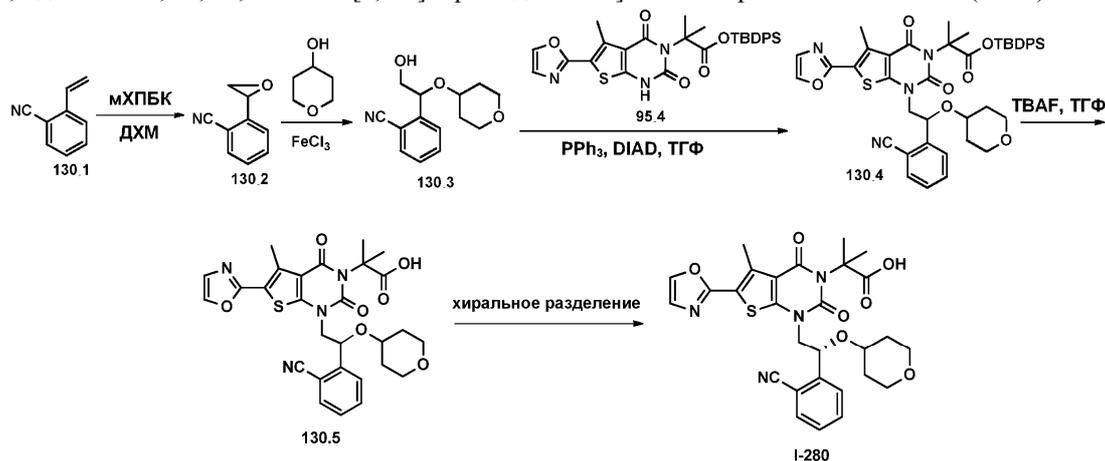
Синтез соединения 129.1. Соединение 129.1 получали из 127.3 и хлорида аммония в соответствии со способом согласно примеру 4. Выделяли 530 мг белого твердого вещества с количественным выходом.

Синтез соединения I-279. В 50-мл круглодонную колбу помещали 129.1 (530 мг, 0,91 ммоль, 1,00 экв.), метанол (10 мл) и боргидрид натрия (35 мг, 0,95 ммоль, 1,04 экв.). Полученный раствор перемешивали

вали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (150 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: HPrepC-012(T) Xbridge Prep Phenyl 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (50 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 30,0% CH<sub>3</sub>CN до 70,0% за 15 мин); детектор: 254/220 нм. Очистка приводила к получению 39,1 мг (7%) соединения I-279 (tR = 8,21 мин) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 605 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,17-1,30 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,66 (d, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 5,28 (t, 1H), 6,79-7,28 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

Пример 130. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-цианофенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-280).



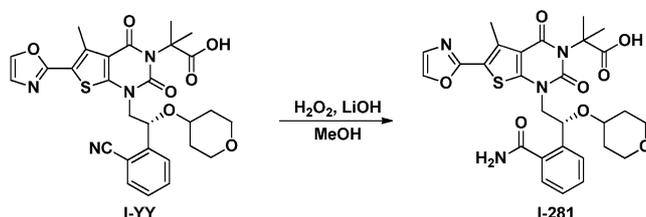
Синтез соединения 130.2. В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-этилбензонитрил (2,73 г, 21,14 ммоль, 1,00 экв.), бикарбонат натрия (1,77 г, 21,07 ммоль, 4,61 экв.), дихлорметан (20 мл) и воду (20 мл). Затем несколькими частями добавляли мХПБК (10,9 г, 63,16 ммоль, 2,25 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием ПЭ/ЭА (50:1). Очистка приводила к получению 400 мг (13%) 2-(оксиран-2-ил)бензонитрила в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 130.3. Соединение 130.3 получали из 130.2 аналогично способу синтеза 57.3. Выделяли желтую маслянистую жидкость с 59% выходом.

Синтез соединения I-280. Соединение I-280 получали из 95.4 и 130.3 в соответствии со способом согласно примеру 97. Очистка: Энантиомеры 130.5 разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Gilson Gx 281; колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и IPA (выдерживали при 20,0% IPA в течение 4 мин); детектор: УФ 254/220 нм. МС (ИЭР): m/z 565 (M+H)<sup>+</sup>, 587 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,41-1,45 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 8H), 2,70 (s, 3H), 3,20-3,33 (m, 3H), 3,43-3,59 (m, 1H), 3,60-3,62 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 2H), 5,19-5,24 (m, 1H), 7,17-7,17 (s, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 3H), 7,87 (s, 1H).

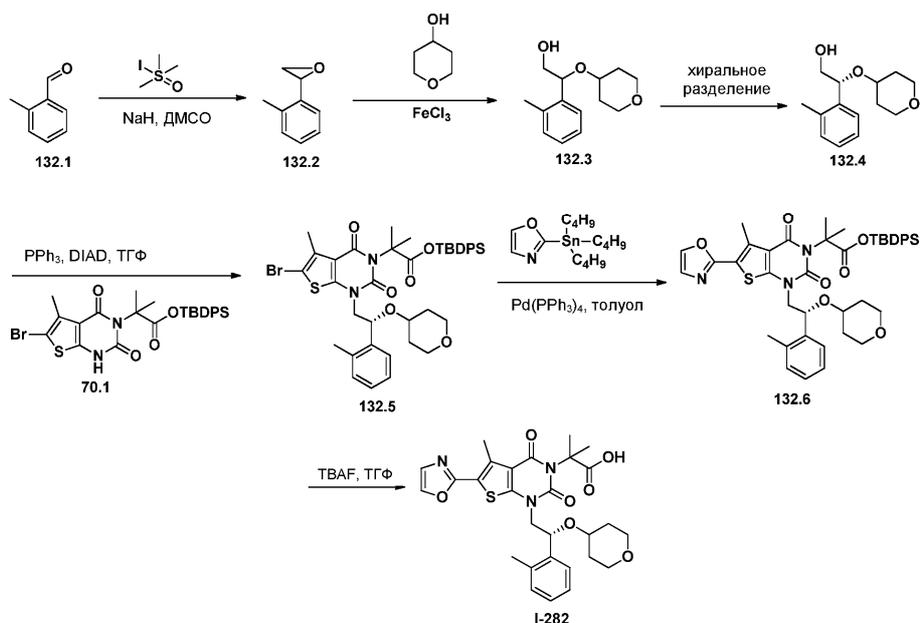
Пример 131. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-карбамоилфенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-281).



В 50-мл круглодонную колбу помещали I-280 (30 мг, 0,05 ммоль, 1,00 экв.), LiOH·H<sub>2</sub>O (7 мг, 0,17 ммоль, 5,50 экв.), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (8 мг, 30%) и метанол (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 35°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем тонкослойной хроматографии с мобильной фазой дихлорметан/метанол (30:1). Получали 2,8 мг (9%) соединения I-281 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 583 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,24-1,25 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 8H), 2,76 (s, 3H), 3,22-3,34 (m, 3H), 3,44-3,48 (m, 2H), 4,09-4,25 (m, 2H), 5,36-5,37 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,54 (s, 2H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

Пример 132. Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(2-метилфенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-282).

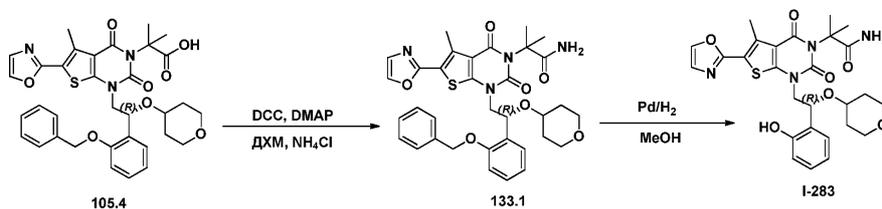


Синтез соединения 132.4. Соединение 132.4 синтезировали из 2-метилбензальдегида аналогично способу синтеза соединения 57.5. Выделяли 680 мг желтой маслянистой жидкости с 5% выходом по соединению 132.1.

Синтез соединения I-282. Соединение I-282 получали из 70.1 и 132.4 аналогично способу согласно примеру 57. Выделяли 173 мг белого твердого вещества с 14% выходом по соединению 70.1. МС (ИЭР):  $m/z$  554 (M+H)<sup>+</sup>, 576 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,30-1,33 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 8H), 2,44-2,51 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,41-3,64 (m, 2H), 4,21-4,24 (m, 1H), 5,10-5,13 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

Пример 133. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-гидроксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамида (I-283).

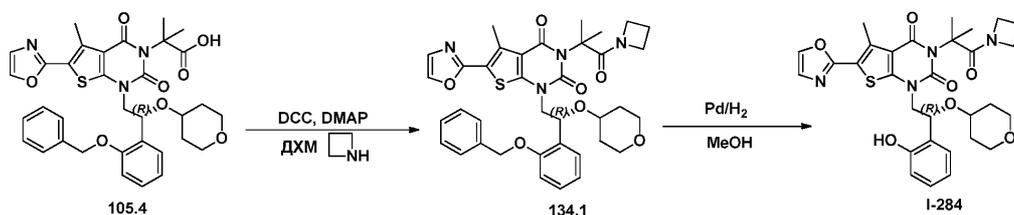


Синтез соединения 133.1. Соединение 133.1 получали из 105.4 в соответствии со способом согласно примеру 4. Выделяли белое твердое вещество с 70% выходом.

Синтез соединения I-283. В 100-мл круглодонную колбу помещали 133.1 (290 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (30 мл). После этого добавляли палладий на углеродной подложке (50 мг). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом, после чего продували водородом. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем тонкослойной хроматографии с мобильной фазой дихлорметан/MeOH/HOAc (30:1:0,15). Получали 91,6 мг (37%) соединения I-283 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  577 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,23 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 5,29 (t, 1H), 6,79-6,89 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

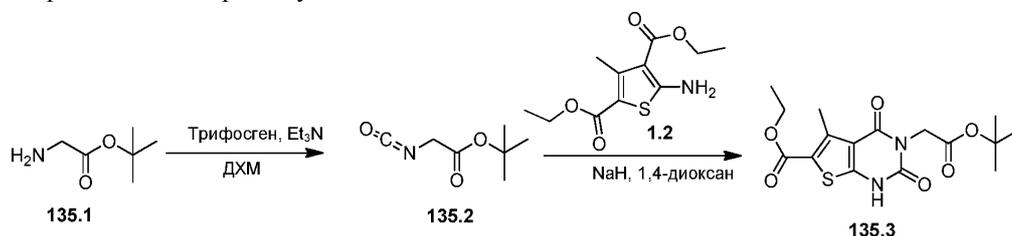
Пример 134. Синтез 3-[1-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил]-1-[(2R)-2-(2-гидроксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-284).



Соединение I-284 получали в соответствии со способом согласно примеру 133 путем замены хлорида аммония на азетидин на первой стадии. МС (ИЭР):  $m/z$  595 (M+H)<sup>+</sup>, 617 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,18-1,32 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 8H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,76-4,13 (шир.м, 6H), 5,29 (t, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

Пример 135. Синтез промежуточного соединения 135.3.

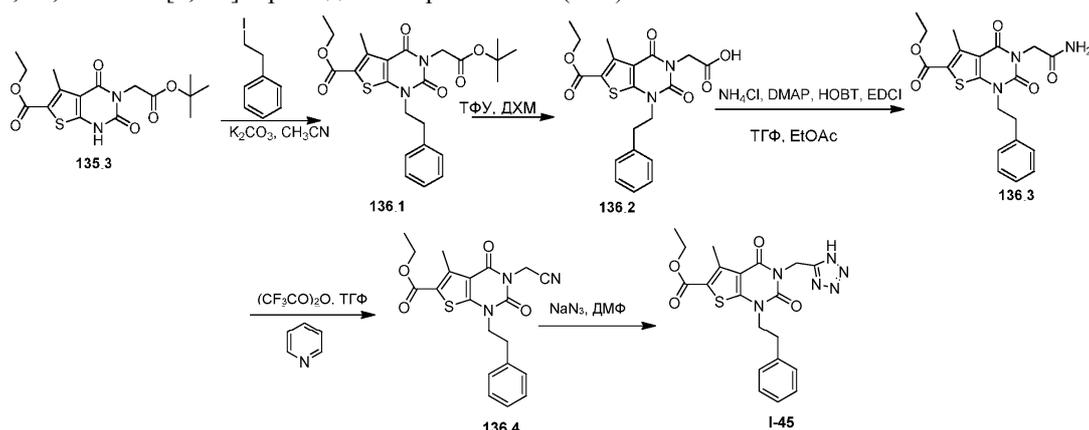


Синтез соединения 135.2. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали трет-бутил-2-аминоацетат (135.1, 5,9 г, 44,98 ммоль, 1,00 экв.). Затем добавляли дихлорметан (180 мл) и дитрихлорметилкарбонат (4,43 г, 14,93 ммоль, 0,33 экв.) при 0°C. Через 30 мин в полученную выше смесь добавляли триэтиламин (13,65 г, 134,89 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 5-10°C на бане вода/лед. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме.

Полученный раствор разбавляли 50 мл диэтилового эфира. Отфильтровывали твердые вещества. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Очистка приводила к получению 7,1 г (масс неочищенного вещества) трет-бутил-2-изоцианатоацетата (135.2) в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез промежуточного соединения 135.3. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 1.2 (7,9 г, 30,70 ммоль, 1,00 экв.) и 1,4-диоксан (80 мл). Затем добавляли гидрид натрия (1,32 г, 33,00 ммоль, 1,07 экв., 60%) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-изоцианатоацетата (7,1 г, 45,17 ммоль, 1,47 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) при перемешивании при 0°C в течение 15 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 10-15°C на бане вода/лед. Полученный раствор оставляли для прохождения взаимодействия при перемешивании на ночь, поддерживая температуру 100°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до 20°C на водяной бане. Затем реакцию гасили путем добавления 80 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×200 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:7). Очистка приводила к получению 5,1 г (45%) промежуточного соединения 135.3 в виде белого твердого вещества.

Пример 136. Синтез этил-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-илметил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-45).



Синтез соединения 136.1. Соединение 136.1 получали из 135.3 и (2-йодэтил)-бензола аналогично способу синтеза соединения 9.1. Выделяли 1,7 г (66%) 136.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 136.2 (I-13). В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 136.1 (2,4 г, 5,08 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл). Затем по каплям добавляли CF<sub>3</sub>COOH (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (10:1). Очистка приводила к получению 1,7 г (80%) 136.2 (I-13) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$ . (M+H)<sup>+</sup> расчет для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S 417, эксперимент 417;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,08 (1H, шир.с), 7,22-7,34 (5H, m), 4,57 (2H, s), 4,27-4,34 (2H, q), 4,13-4,18 (2H, t), 3,00-3,05 (2H, t), 2,77 (3H, s), 1,27-1,34 (3H, t).

Синтез соединения 136.3. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали HOBT (220 мг, 1,63

ммоль, 1,13 экв.), 136.2 (600 мг, 1,44 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1,5 г, 28,04 ммоль, 19,46 экв.), EDCI (310 мг, 1,62 ммоль, 1,12 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл), этилацетат (20 мл) и 4-диметиламинопиридин (200 мг, 1,64 ммоль, 1,14 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (50:1). Очистка приводила к получению 0,3 г (50%) 136.3 в виде беловатого твердого вещества.

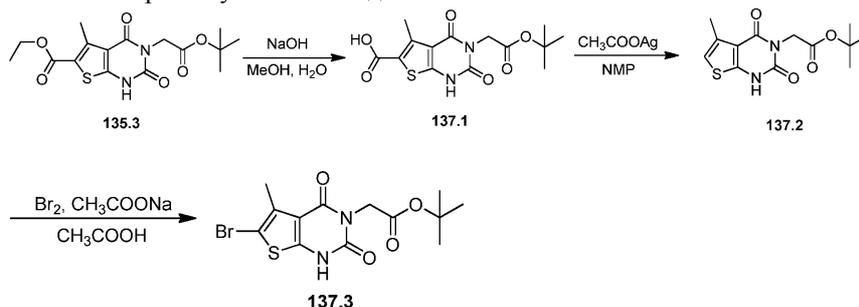
Синтез соединения 136.4. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 136.3 (300 мг, 0,72 ммоль, 1,00 экв.), пиридин (280 мг, 3,54 ммоль, 4,90 экв.) и тетрагидрофуран (10 мл). После этого по каплям добавляли  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  (0,38 г, 1,75 ммоль, 2,50 экв.) при перемешивании при 0-10°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 250 мг (87%) 136.4 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-45. В 8 мл герметичную пробирку помещали 136.4 (50 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{NaN}_3$  (13 мг, 0,20 ммоль, 1,57 экв.) и  $\text{N,N}$ -диметилформамид (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C на масляной бане.

Затем реакцию гасили путем добавления 5 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 2,5 мг (5%) соединения I-45 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  441 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,43 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,12 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,19 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,35 (q,  $J=4,8$  Гц, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H).

Пример 137. Синтез промежуточного соединения 137.3.

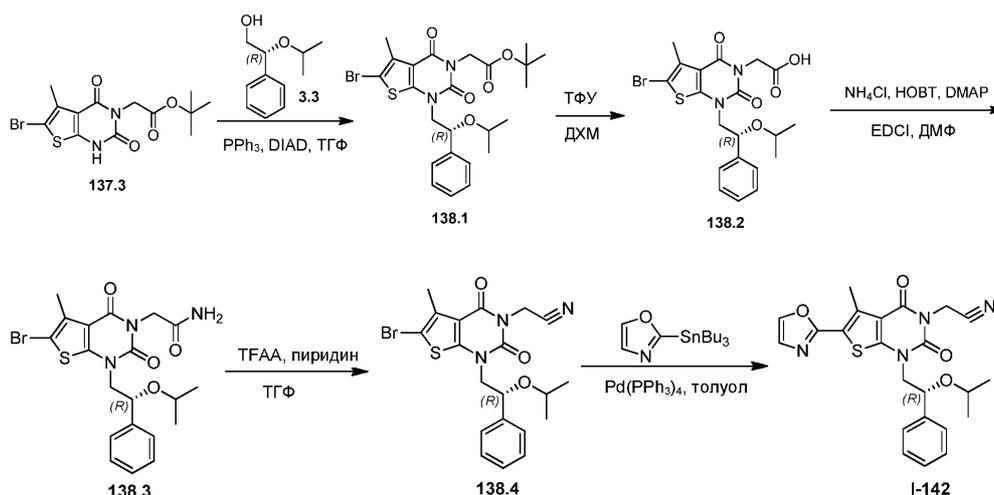


Синтез соединения 137.1. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 135.3 (5 г, 13,57 ммоль, 1,00 экв.), воду (50 мл), гидроксид натрия (1,63 г, 40,75 ммоль, 3,00 экв.) и метанол (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 50°C. pH раствора доводили до 4 при помощи хлороводорода (10%). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли, промывали 100 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Получали 4,6 г (масса неочищенного вещества) 137.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 137.2. В 30-мл круглодонную колбу помещали 137.1 (4,6 г, 13,52 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{CH}_3\text{COOAg}$  (2,48 г, 14,85 ммоль, 1,10 экв.) и NMP (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата, органические слои объединяли, промывали 150 мл воды и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 1,3 г (32%) 137.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения 137.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали  $\text{CH}_3\text{COONa}$  (720 мг, 8,78 ммоль, 2,00 экв.), 137.2 (1,3 г, 4,39 ммоль, 1,00 экв.) и уксусную кислоту (20 мл). После этого по каплям добавляли  $\text{Br}_2$  (780 мг, 4,88 ммоль, 1,11 экв.) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 1,6 г (97%) 137.3 в виде белого твердого вещества.

Пример 138. Синтез 2-(1-((R)-2-изопропокси-2-фенилэтил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидропиридино[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)ацетонитрила (I-142).



Синтез соединения 138.2. Соединение 138.2 получали из 137.3 и 3.3 аналогично способу синтеза соединения 2.5. Выделяли 400 мг желтой маслянистой жидкости с 78% выходом по соединению 137.3.

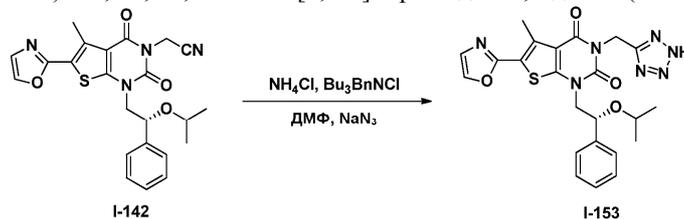
Синтез соединения 138.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали 138.2 (400 мг, 0,83 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (90 мг, 1,68 ммоль, 2,02 экв.), HOBT (169 мг, 1,25 ммоль, 1,51 экв.), 4-диметиламинопиридин (152 мг, 1,24 ммоль, 1,50 экв.), EDCI (240 мг, 1,25 ммоль, 1,51 экв.) и *N,N*-диметилформаимид (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (100:1). Очистка приводила к получению 390 мг (98%) 138.3 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 138.4. В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 138.3 (390 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) и пиридин (321 мг, 4,06 ммоль, 5,00 экв.). После этого по каплям добавляли TFAA (426 мг, 2,03 ммоль, 2,50 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 360 мг (96%) 138.4 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения I-142. В 50-мл круглодонную колбу, выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 138.4 (360 мг, 0,78 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (90 мг, 0,08 ммоль, 0,10 экв.), 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазол (560 мг, 1,56 ммоль, 2,00 экв.) и толуол (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 60 мг (17%) соединения I-142 в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  451 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 473 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>, 492 ( $\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0,93-1,00 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,93-3,99 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,92-4,94 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H), 7,92 (s, 1H).

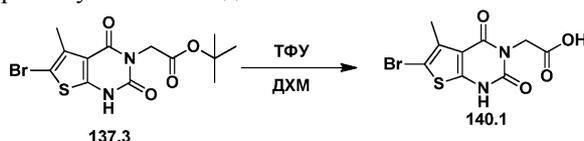
Пример 139. Синтез 5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1-[(2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-3-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-илметил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-153).



В 50-мл круглодонную колбу помещали I-142 (пример 138) (60 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (29 мг, 0,54 ммоль, 4,07 экв.), *N,N*-диметилформаимид (5 мл),  $\text{Bu}_3\text{BnNCl}$  (42 мг) и  $\text{NaN}_3$  (35 мг, 0,54 ммоль, 4,04 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 135°C. Отфильтровывали твердые вещества. Неочищенный продукт (50 мг) очищали путем препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): колонка: C18 с силикагелем; мобильная фаза: ацетонитрил:вода = 0:100, повышая с градиентом до ацетонитрил:вода = 100:0 в течение 29 мин; детектор: УФ 220 нм. Получали 16 мг (24%) соединения I-153 в виде беловатого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  494 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 535 ( $\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ )<sup>+</sup>.

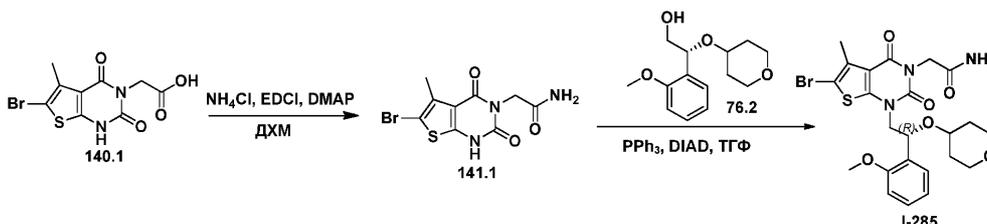
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0,90-0,91 (d,  $J=6,0$ , 3H), 0,97-0,99 (d,  $J=6,4$ , 3H), 2,85 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,89-4,92 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H), 7,91 (s, 1H).

Пример 140. Синтез промежуточного соединения 140.1.



Синтез соединения 140.1. В 250-мл круглодонную колбу помещали 137.3 (2,3 г, 6,13 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (100 мл), трифторуксусную кислоту (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан в соотношении 1:10с получением 1,9 г (97%) 140.1 в виде белого твердого вещества.

Пример 141. Синтез 2-[6-бром-1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]ацетамида (I-285).

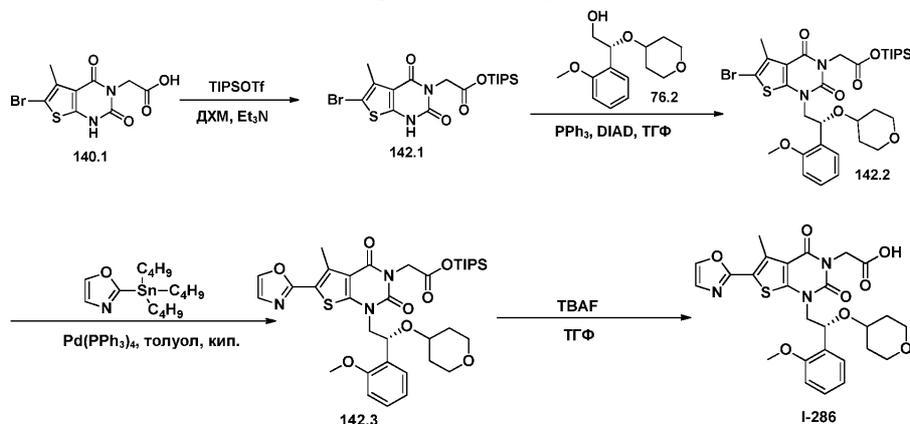


Синтез соединения 141.1. В 100-мл круглодонную колбу помещали 140.1 (1 г, 3,13 ммоль, 1,00 экв.), NH<sub>4</sub>Cl (500 мг, 9,35 ммоль, 2,98 экв.), 4-диметиламинопиридин (575 мг, 4,71 ммоль, 1,50 экв.), EDCI (900 мг, 4,69 ммоль, 1,50 экв.) и дихлорметан (25 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×100 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (20/1/0,1). Очистка приводила к получению 320 мг (32%) 141.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-285. В 50-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 141.1 (300 мг, 0,94 ммоль, 1,00 экв.), 76.2 (303 мг, 1,20 ммоль, 1,27 экв.), тетрагидрофуран (15 мл), DIAD (379 мг, 1,87 ммоль, 1,99 экв.) и PPh<sub>3</sub> (490 мг, 1,87 ммоль, 1,98 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). Очистка приводила к получению 106 мг (20%) соединения I-285 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 554, 552 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7,69 (1H, s), 7,46-7,44 (m, d, J=6,9 Гц), 7,32-7,23 (2H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 5,18-5,13 (1H, m), 4,61-4,46 (2H, m), 4,42-4,38 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,80-3,78 (1H, m), 3,48-3,41 (1H, m), 3,27-3,22 (1H, m), 2,38 (3H, s), 1,89-1,85 (1H, m), 1,70-1,64 (1H, m), 1,49-1,35 (2H, m).

Пример 142. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-286).



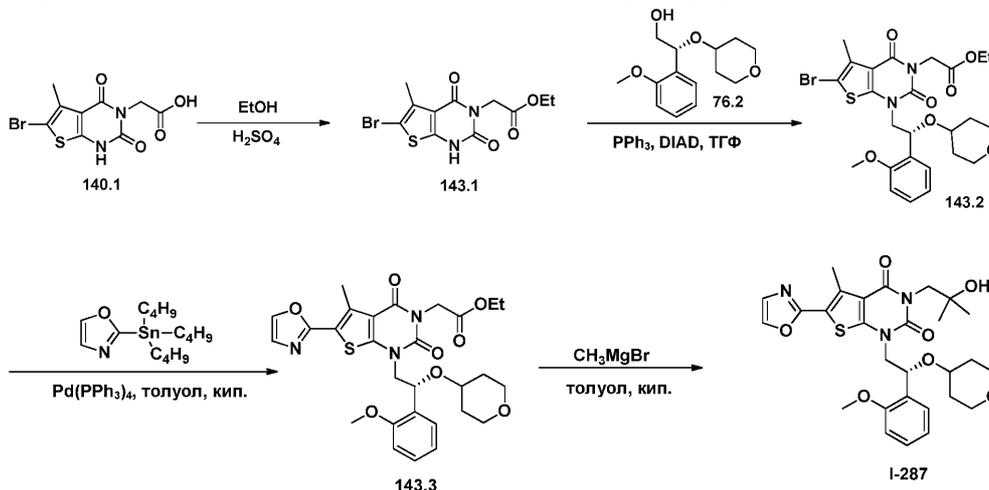
Синтез 142.1. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 140.1 (450 мг, 1,41 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (10 мл). После этого по каплям добавляли TIPSOTf (475 мг, 1,55 ммоль, 1,10 экв.) при перемешивании в течение 2 мин. В полученную смесь по каплям добавляли ТЭА (171 мг, 1,69 ммоль, 1,20 экв.) при перемешивании в течение 2 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку

ку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 235 мг (35%) 142.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-286. Соединение I-286 получали из 142.1 и 76.2 аналогично примеру 57. Выделяли 3,6 мг (1,4% по соединению 142.1) I-286 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  542 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,18-1,42 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 2H), 2,741 (s, 3H), 3,16-3,63 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,92-4,13 (m, 2H), 4,45-4,76 (m, 1H), 5,32-5,35 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,85 (s, 1H).

Пример 143. Синтез 3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-287).



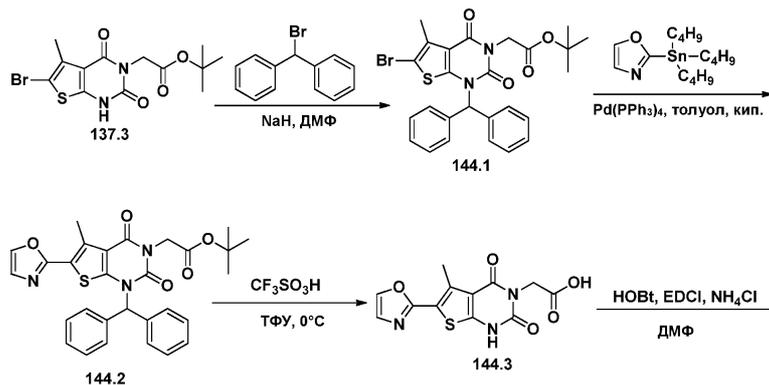
Синтез соединения 143.1. В 100-мл круглодонную колбу помещали 140.1 (420 мг, 1,32 ммоль, 1,00 экв.), этанол (30 мл) и серную кислоту (конц.) (100 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C на масляной бане. Затем реакцию гасили путем добавления 5 мл бикарбоната натрия (нас.). Полученный раствор экстрагировали 2×150 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 230 мг (50%) 143.1 в виде белого твердого вещества.

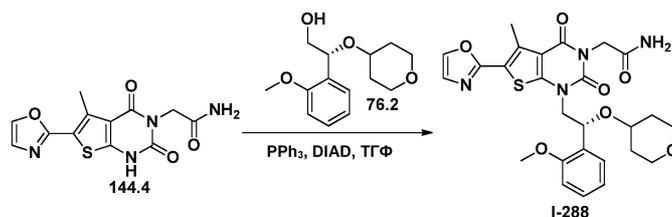
Синтез соединения 143.3. Соединение 143.3 получали из 143.1 аналогично соединению 13.5. Выделяли белое твердое вещество с 8% выходом.

Синтез соединения I-287. В 10-мл герметичную пробирку, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 143.3 (57 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (1 мл). После этого по каплям добавляли бром(метил)магний (1M в THF, 3 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали до температуры обратной конденсации в течение ночи. Затем реакцию гасили путем добавления 1 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас. водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×2 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси метанол/ДХМ/НОАс (7:200:1). Очистка приводила к получению 2,2 мг (4%) I-287 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  556 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц):  $\delta$  7,92 (1H, s), 7,54-7,50 (1H, d), 7,30-7,24 (2H, m), 7,02-6,92 (2H, m), 5,45-5,40 (1H, m), 4,20-4,10 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,70-3,51 (2H, m), 3,43-3,33 (1H, m), 2,83 (3H, s), 1,73-1,67 (2H, m), 1,48-1,33 (2H, m), 1,21-1,20 (6H, d).

Пример 144. Синтез 2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-илокси)-2-фенилэтил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]ацетамида (I-288).





Синтез соединения 144.1. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 137.3 (2,651 г, 7,06 ммоль, 1,00 экв.) и *N,N*-диметилформамид (50 мл). После этого по частям добавляли гидрид натрия (368 мг, 9,20 ммоль, 1,30 экв., 60%) при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. В полученную смесь по частям добавляли [бром(фенил)метил]бензол (2,3 г, 9,31 ммоль, 1,32 экв.) при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 2,26 г (59%) 144.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 144.2. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли 144.1 (2,26 г, 4,17 ммоль, 1,00 экв.), толуол (50 мл), 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазол (3 г, 8,38 ммоль, 2,01 экв.) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (728 мг, 0,63 ммоль, 0,15 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 1,9 г (масса неочищенного вещества) 144.2 в виде желтого твердого вещества.

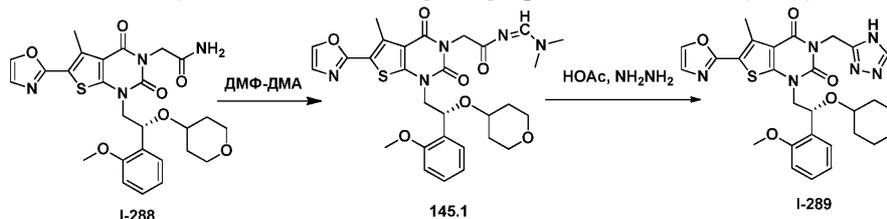
Синтез соединения 144.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали 144.2 (950 мг, 1,79 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (10 мл). После этого по каплям добавляли  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (540 мг) при перемешивании при 0°C в течение 2 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл воды. Твердые вещества промывали ЭА (100 мл), а затем собирали путем фильтрования с получением 490 мг (89%) 144.3 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 144.4. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 144.3 (490 мг, 1,59 ммоль, 1,00 экв.), *HOBT* (432 мг, 3,20 ммоль, 2,00 экв.), *N,N*-диметилформамид (10 мл), 4-диметиламинопиридин (390 мг, 3,19 ммоль, 2,00 экв.) и EDCI (614 мг, 3,20 ммоль, 2,01 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (346 мг, 6,47 ммоль, 4,06 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл воды. Твердые вещества собирали путем фильтрования и промывали ЭА. Очистка приводила к получению 90 мг (18%) 144.4 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-288. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 144.4 (90 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), 76.2 (89 мг, 0,35 ммоль, 1,20 экв.), DIAD (119 мг, 0,59 ммоль, 2,00 экв.), тетрагидрофуран (5 мл) и  $\text{PPh}_3$  (154 мг, 0,59 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (20:1). Очистка приводила к получению 11,1 мг (7%) соединения I-288 в виде розового твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  541 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,70 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,58 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,88 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 5,81-5,47 (m, 2H), 5,41 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,80-4,69 (m, 2H), 4,27 (d,  $J=14,7$  Гц, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,42-3,28 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,68-1,37 (m, 4H).

Пример 145: 1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-3-(4H-1,2,4-триазол-3-илметил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-дион (I-289).

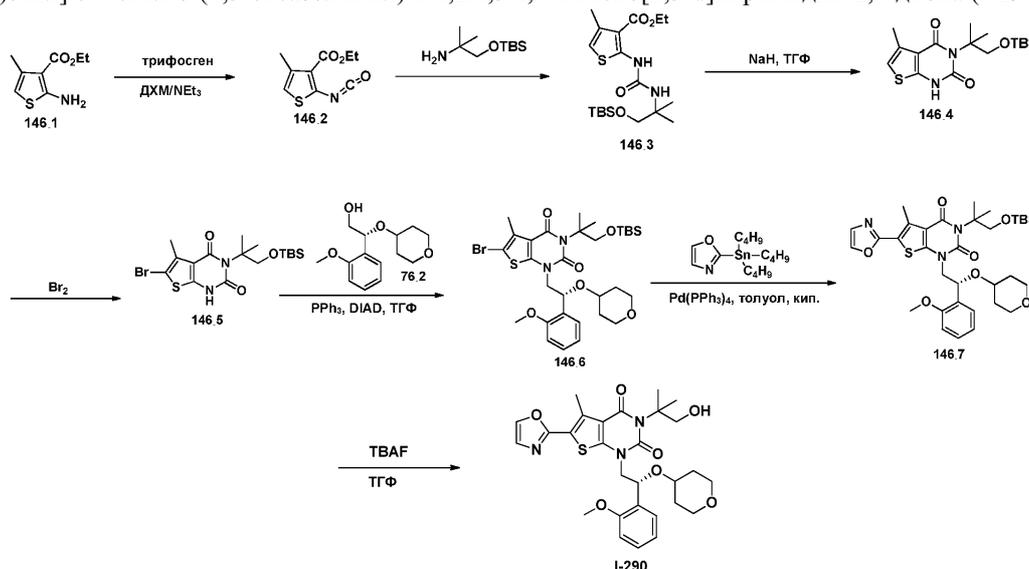


Синтез соединения 145.1. В 25-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали соединение I-288 (пример 144) (20 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв., 90%) и (диметоксиметил)диметиламин (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 20 мг (масса неочищенного вещества) 145.1 в виде желтой жидкости.

Синтез соединения I-289. В 25-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 145.1 (20 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв.), AcOH (1 мл) и NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (4 мг, 0,06 ммоль, 1,91 экв., 98%). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (500 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза: вода (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 10,0% CH<sub>3</sub>CN до 42,0% за 11 мин, до 100,0% за 2 мин, снова до 10,0% за 1 мин); детектор: УФ 220, 254 нм. Очистка приводила к получению 4,5 мг (24%) соединения I-289 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 565 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,03 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,43 (s, 3H), 4,29-4,09 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,40-3,21 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,77-1,25 (m, 4H).

Пример 146. Синтез 3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-290).



Синтез соединения 146.2. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали этил-2-амино-4-метилтиофен-3-карбоксилат (146.1, 7,4 г, 39,95 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (150 мл). После этого по частям добавляли дитрихлорметилкарбонат (4 г, 13,48 ммоль, 0,34 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C. В полученную смесь по каплям добавляли Et<sub>3</sub>N (16,2 г) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Смесь непосредственно использовали на следующей стадии.

Синтез соединения 146.3. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали неочищенный раствор 146.2 (150 мл, полученный на предыдущей стадии). После этого по частям добавляли (2-амино-2-метилпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (9,2 г, 45,23 ммоль, 1,00 экв.) при 10°C в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×300 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 11 г (61%) 146.3 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 146.4. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 146.3 (2,07 г, 4,99 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл). После этого по частям добавляли гидрид натрия (600 мг, 15,00 ммоль, 3,00 экв.) при 0-10°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0-10°C и нагревали до 60°C в течение ночи. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас. водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 510 мг (28%) 146.4 в виде белого твердого вещества.

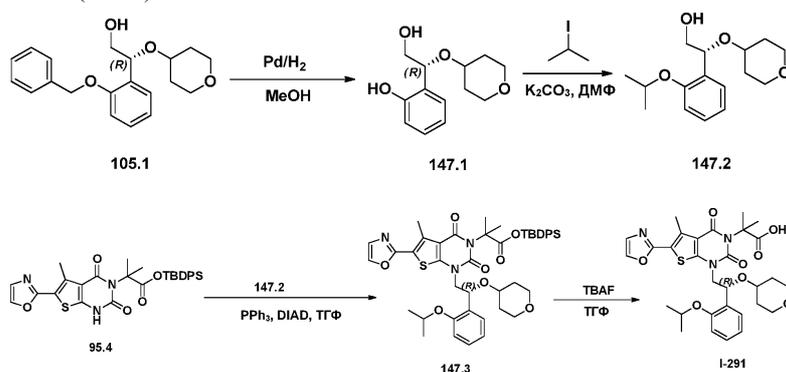
Синтез соединения 146.5. В 50-мл круглодонную колбу помещали 146.4 (510 мг, 1,38 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (10 мл) и NaOAc (227 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После этого по каплям добавляли Br<sub>2</sub> (222 мг, 1,39 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (водн.). Полученный раствор разбавляли 50 мл H<sub>2</sub>O. Полученный раствор экстрагировали 2×50 мл этилацетата, органические

слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем препаративной ТСХ (этилацетат/петролейный эфир = 1:5). Очистка приводила к получению 334 мг (54%) 146.5 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-290. Соединение I-290 получали из 146.5 и 76.2 аналогично примеру 57. Выделяли 57,8 мг белого твердого вещества с 14% выходом по соединению 146.5. МС (ИЭР):  $m/z$  556 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,23-1,35 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,39-3,59 (m, 2H), 3,79-3,96 (m, 7H), 4,72-4,76 (m, 1H), 5,25-5,29 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,46-7,49 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

Пример 147. Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-илокси)-2-[2-(пропан-2-илокси)фенил]этил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-291).



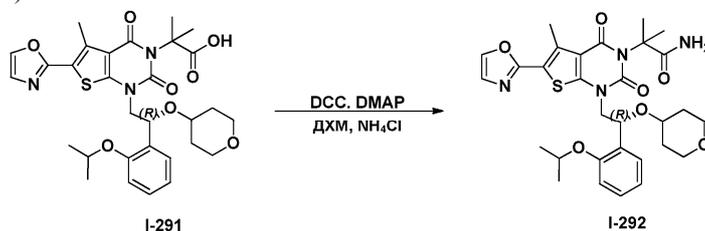
Синтез соединения 147.1. В 100-мл круглодонную колбу помещали 105.1 (500 мг, 1,52 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (10 мл). После этого добавляли палладий на углеродной подложке (50 мг). В систему добавляли водород. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 320 мг (88%) 147.1 в виде маслянистой жидкости.

Синтез соединения 147.2. В 25-мл круглодонную колбу помещали 147.1 (280 мг, 1,18 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (487 мг, 3,52 ммоль, 3,00 экв.), N,N-диметилформамид (5 мл) и 2-йодпропан (400 мг, 2,35 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 10 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:50). Это приводило к получению 260 мг (79%) 147.2 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-291. Соединение I-291 синтезировали из 147.2 и промежуточного соединения 95.4 аналогично примеру 96. Выделяли белое твердое вещество с 15% выходом по соединению 95.1. МС (ИЭР):  $m/z$  598 (M+H)<sup>+</sup>, 620 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,19-1,32 (m, 8H), 1,60-1,67 (m, 8H), 2,76 (s, 3H), 3,18-3,35 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,27 (t, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 3H), 8,23 (s, 1H).

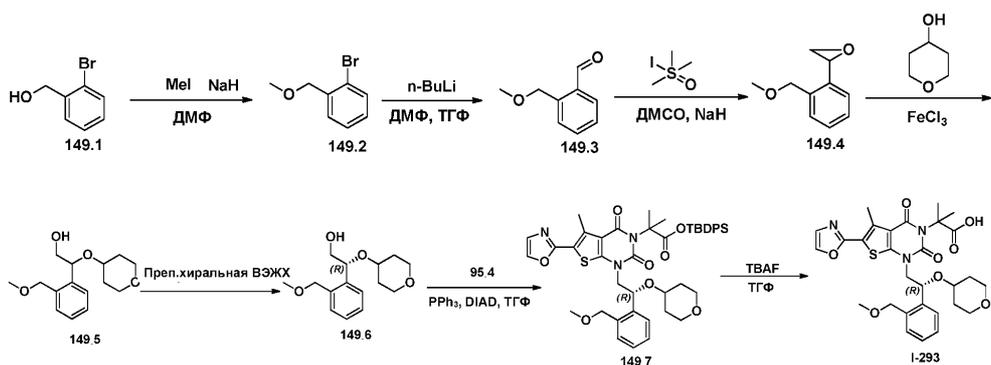
Пример 148. Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-илокси)-2-[2-(пропан-2-илокси)фенил]этил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропанамид (I-292).



Синтез соединения I-292. Соединение I-292 синтезировали из I-291 аналогично примеру 4. Выделяли 284,1 мг белого твердого вещества с 81% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  619 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,18-1,32 (m, 8H), 1,60-1,66 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,18-3,33 (m, 2H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 5,27 (t, 1H), 6,80 (шир.s, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

Пример 149. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(метоксиметил)фенил]-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-293).



Синтез соединения 149.2. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали (2-бромфенил)метанол (20 г, 106,93 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (50 мл) и гидрид натрия (5,136 г, 128,40 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. После этого по каплям добавляли MeI (45,582 г, 323,28 ммоль, 3,02 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор оставляли для прохождения взаимодействия при перемешивании на ночь при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 2×200 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:200). Очистка приводила к получению 6 г (28%) 149.2 в виде коричневой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 149.3. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 149.2 (12 г, 59,68 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл). После этого по каплям добавляли n-бутиллитий (26,3 мл, 2,5М) при перемешивании при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C. В полученную смесь по каплям добавляли N,N-диметилформамид (8,7 г, 119,03 ммоль, 1,99 экв.) при перемешивании при -78°C. Полученный раствор оставляли для прохождения взаимодействия при перемешивании еще на 1 час, нагревая от -78°C до комнатной температуры. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:50). Это приводило к получению 7,7 г (86%) 149.3 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

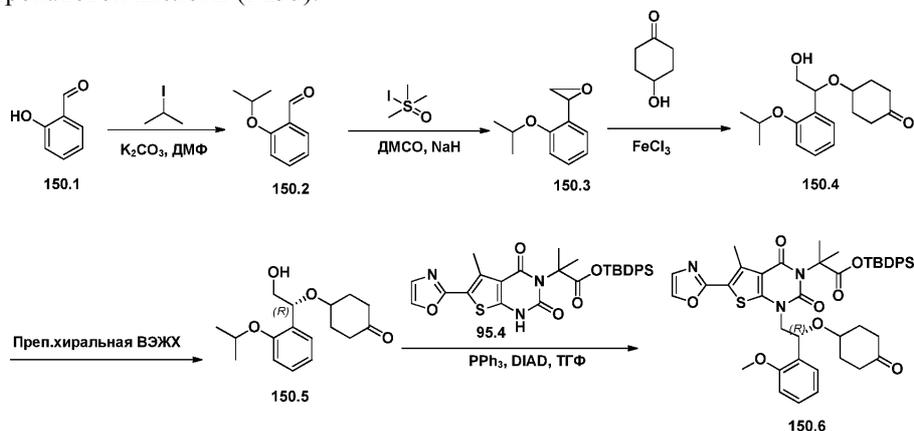
Синтез соединения 149.6. Соединение 149.6 получали из 149.3 в соответствии со способом синтеза соединения 57.5. Выделяли 390 мг бесцветной маслянистой жидкости с общим 3% выходом.

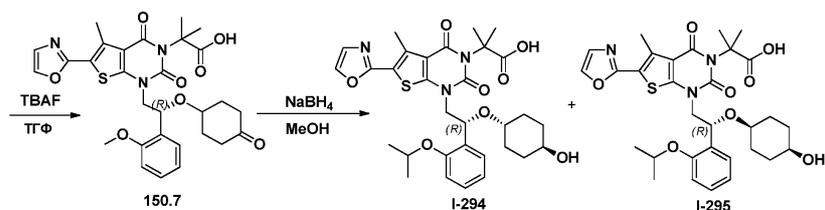
Синтез соединения I-293. Соединение I-293 получали из 149.6 и 95.4 аналогично примеру 96. Выделяли 68,3 мг (23%) I-293 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 606 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,23 (m, 2H), 1,56-1,70 (m, 8H), 2,77 (s, 3H), 3,18-3,39 (m, 6H), 3,54 (m, 2H), 3,81(m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 5,22 (dd, 1H), 7,33-7,47 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

Пример 150. Синтез 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)окси)-2-(2-изопропоксифенил)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-294) и

Пример 151. Синтез 2-(1-((R)-2-(((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)окси)-2-(2-изопропоксифенил)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-295).





Синтез соединения 150.2. В 1000-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 2-гидроксibenзальдегид (36 г, 294,79 ммоль, 1,00 экв.), 2-йодпропан (100 г, 588,26 ммоль, 2,00 экв.), карбонат калия (122 г, 882,71 ммоль, 2,99 экв.) и N,N-диметилформамид (500 г, 6,84 моль, 23,21 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 1000 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×500 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 50 г (масса неочищенного вещества) 2-(пропан-2-илокси)бензальдегида в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 150.5. Соединение 150.5 получали из 150.2 аналогично соединению 57.5. Выделяли 4,7 г бесцветной маслянистой жидкости с общим 3% выходом.

Синтез соединения 150.7. Соединение 150.7 получали из 150.5 и 95.4 аналогично примеру 96. Выделяли 1,2 г белого твердого вещества с общим 25% выходом.

Синтез соединений I-294 и I-295. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 150.7 (1,1 г, 1,89 ммоль, 1,00 экв.), метанол (20 мл) и NaBH<sub>4</sub> (143 мг, 3,78 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем тонкослойной хроматографии с мобильной фазой дихлорметан/MeOH/HOAc (30:1:0,15) с получением 122,4 мг (9%) соединения I-294 и 256,3 мг (22%) соединения I-295.

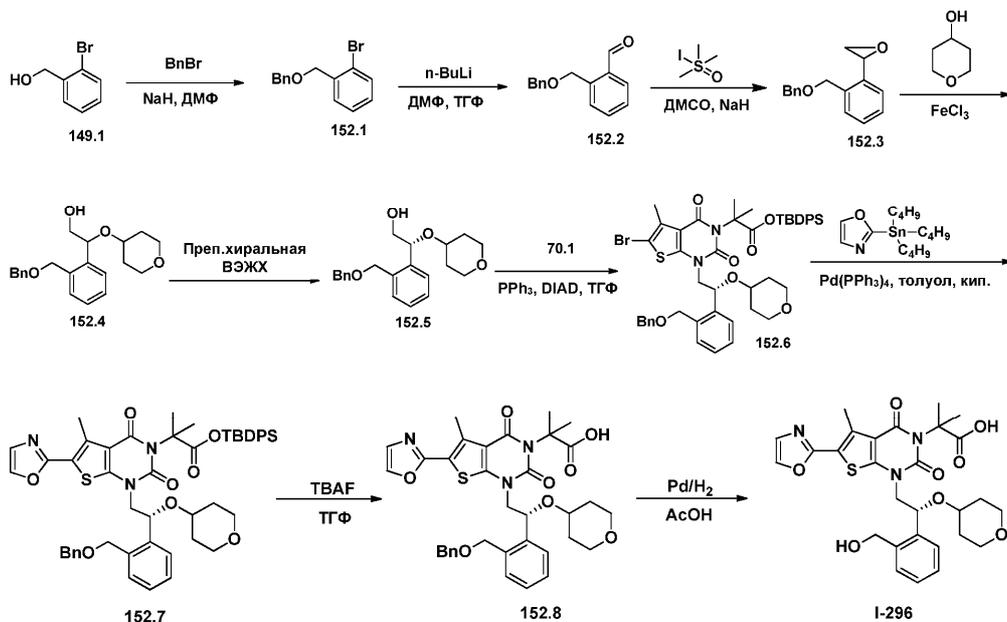
Данные анализа соединения I-294: МС (ИЭР): m/z 612 (M+H)<sup>+</sup>, 634 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,96-1,32 (m, 10H), 1,50-1,65 (m, 10H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,89-4,03 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,22 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

Данные анализа соединения I-295: МС (ИЭР): m/z 612 (M+H)<sup>+</sup>, 634 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,29-1,30 (m, 12H), 1,50-1,68 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,25 (t, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 12,30 (шир. s, 1H).

Пример 152. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(гидроксиэтил)фенил]-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-296).



Синтез соединения 152.5. Соединение 152.5 получали из 149.1 аналогично способу получения соединения 149.6 путем замены метилиодида на бензилбромид на первой стадии. Выделяли 0,814 г бесцветной маслянистой жидкости с общим 2% выходом.

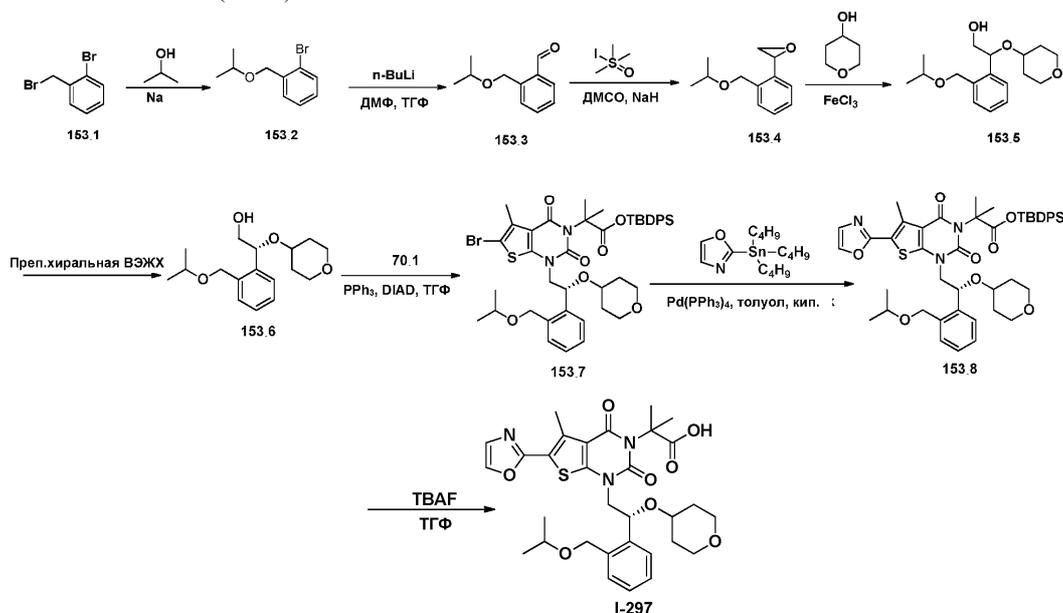
Синтез соединения 152.8 (I-299). Соединение 152.8 получали из 70.1 и 152.5 аналогично примеру 57. Выделяли 50 мг белого твердого вещества с общим 32% выходом по соединению 70.1.

Синтез соединения I-296. В 50-мл круглодонную колбу помещали 152.8 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00

экв.), АсОН (5 мл) и 10% палладий на углеродной подложке (50 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Отфильтровывали твердые вещества. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (20:1). Очистка приводила к получению 9,9 мг (11%) соединения I-296 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): 570 (M+H)<sup>+</sup>, 592 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 5,26-5,21 (m, 2H), 4,77 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,21 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 2H).

Пример 153. Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-илокси)-2-[2-[(пропан-2-илокси)метил]фенил]этил]-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-297).



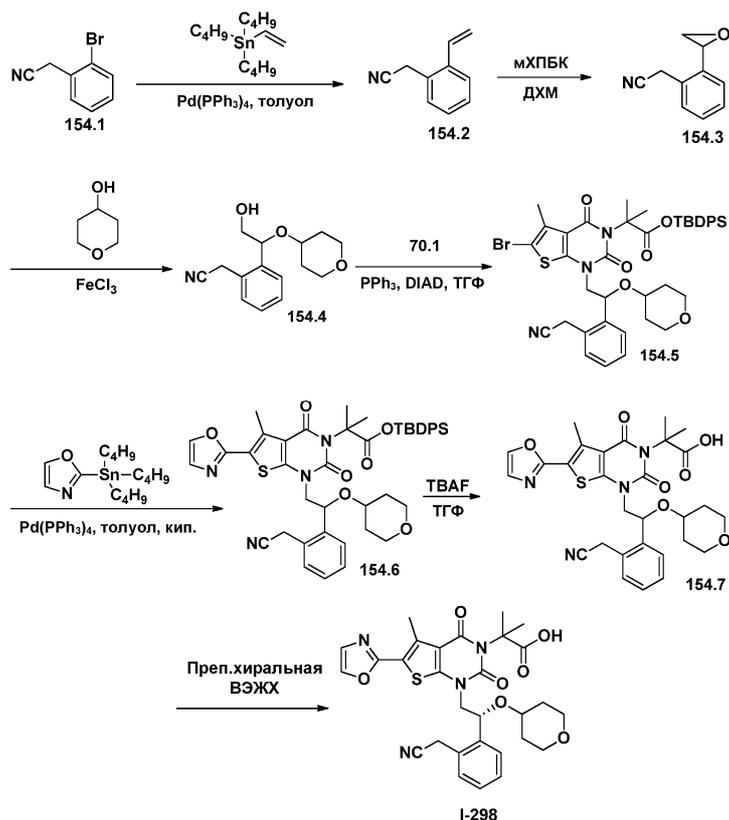
Синтез соединения 153.2. В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали пропан-2-ол (48 г, 798,74 ммоль, 9,98 экв.). После этого добавляли Na (3,68 г) при 80°C. После растворения твердых веществ по каплям добавляли 1-бром-2-(бромметил)бензол (20 г, 80,02 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C на масляной бане. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 200 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:100). Это приводило к получению 16 г (87%) 153.2 в виде светло-желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 153.6. Соединение 153.6 получали из 153.2 аналогично способу синтеза соединения 149.6 из 149.2. Выделяли 0,8 г бесцветной маслянистой жидкости с 13% выходом по соединению 153.2.

Синтез соединения I-297. Соединение I-297 получали из 70.1 и 153.6 аналогично примеру 57. Выделяли 7,4 мг белого твердого вещества с общим 2% выходом. МС (ИЭР): m/z 634 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,15-1,31 (m, 8H), 1,59-1,71 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,64-3,81 (m, 2H), 4,24-4,29 (d, 1H), 4,42-4,46 (d, 1H), 4,72-4,76 (d, 1H), 5,27-5,29 (d, 1H), 7,30-7,45 (m, 4H), 7,61-7,64 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

Пример 154. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(цианометил)фенил]-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-298).



Синтез соединения 154.2. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-(2-бромфенил)-ацетонитрил (10 г, 51,01 ммоль, 1,00 экв.), толуол (200 мл),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5,9 г, 5,11 ммоль, 0,10 экв.) и трибутил(этил)станнан (25,6 г, 80,73 ммоль, 1,58 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:100). Это приводило к получению 5,5 г (75%) 154.2 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 154.3. В 250-мл круглодонную колбу помещали 154.2 (5,5 г, 38,41 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (100 мл) и м-ХПБК (20,4 г, 82,75 ммоль, 2,15 экв., 70%). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества. Полученный раствор экстрагировали 2×100 мл  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (водн.), объединяли органические слои. Полученный раствор экстрагировали 100 мл бикарбоната натрия (водн.), органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 5,4 г (88%) 154.3 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 154.4. Соединение 154.4 получали из 154.3 аналогично способу синтеза 57.3. Выделяли 3,0 г (34%) 154.4 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

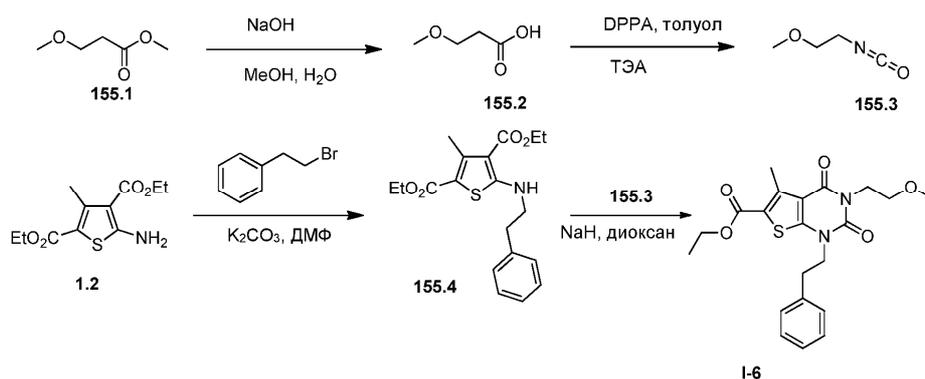
Синтез соединения 154.7. Соединение 154.7 синтезировали из 154.4 и 70.1 аналогично примеру 57. Выделяли 120 мг 154.7 в виде белого твердого вещества с общим 6% выходом по соединению 70.1.

Очистка соединения I-298. Энантиомеры 154.7 (120 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (AcOH, 0,1%) и IPA (выдерживали при 30,0% IPA в течение 30 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Это приводило к получению 11,4 мг I-298 ( $t_R = 23,375$  мин; 10%) в виде белого твердого вещества.

Данные анализа I-298: МС (ИЭР):  $m/z$  579 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 601 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,41 (шир.с, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49-7,42 (m, 4H), 5,12 (d, 1H), 4,31-4,16 (m, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 8H), 1,33-1,21 (m, 2H).

Пример 155. Синтез этил-3-(2-метоксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-6).



Синтез соединения 155.2. Смесь метил-3-метоксипропаноата (3 г, 25,40 ммоль, 1,00 экв.), метанола (60 мл), воды (12 мл) и гидроксида натрия (3,2 мг, 80 ммоль, 3,15 экв.) перемешивали в течение 2 ч при 50°C на масляной бане. pH раствора доводили до 2-3 при помощи хлороводородной кислоты (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл дихлорметана, объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 50 мл солевого раствора. Полученный раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2,0 г (76%) 155.2 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

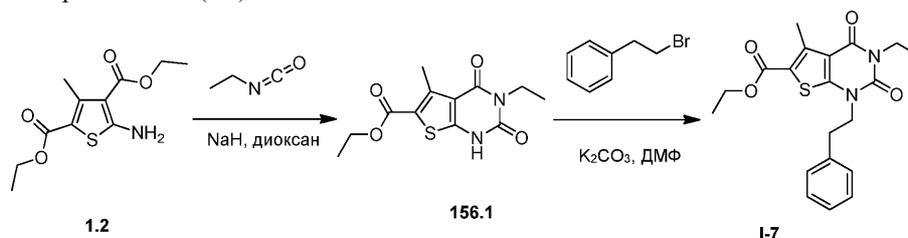
Синтез соединения 155.3. Смесь 3-метоксипропановой кислоты (3,0 г, 28,82 ммоль, 1,00 экв.), DPPA (8,0 г, 29,07 ммоль, 1,01 экв.) и триэтиламина (2,92 г, 28,86 ммоль, 1,00 экв.) в сухом толуоле (80 мл) нагревали до температуры обратной конденсации в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем реакцию гасили путем добавления 50 мл смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали 100 мл этилацетата, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1,5 г (51%) 155.3 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 155.4. Смесь 2,4-диэтил-5-амино-3-метилтиофен-2,4-дикарбоксилата (5,0 г, 19,43 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (5,4 г, 39,07 ммоль, 2,01 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (70 мл) перемешивали в течение 15 мин при 25°C. В полученную смесь добавляли (2-бромэтил)бензол (7,2 г, 38,91 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C на масляной бане. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл смеси воды и льда. Полученный раствор экстрагировали 2×100 мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученный раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат:петролейный эфир (1:10) с получением 4,0 г (57%) 155.4 в виде коричневого твердого вещества. 500 мг неочищенного вещества перекристаллизовывали в EtOH с получением 208,9 мг чистого соединения.

Синтез соединения I-6. Гидрид натрия (60%) (100 мг, 2,5 ммоль, 1,81 экв.) по частям добавляли в раствор 155.4 (500 мг, 1,38 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (15 мл) в атмосфере азота. Через 30 мин добавляли 155.3 (300 мг, 2,97 ммоль, 2,15 экв.). Полученный раствор нагревали до температуры обратной конденсации в течение 8 ч на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10) с получением 0,25 г (43%) I-6 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$ :  $(M+H)^+$  расчет для  $C_{21}H_{25}N_2O_5S$  417, эксперимент 417.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,28-7,35 (5H, m), 4,36-4,41 (2H, q), 4,26-4,28 (2H, t), 4,14-4,18 (2H, t), 3,64-3,67 (2H, t), 3,39 (3H, s), 3,07-3,11 (2H, t), 2,90 (3H, s), 1,40-1,44 (3H, t).

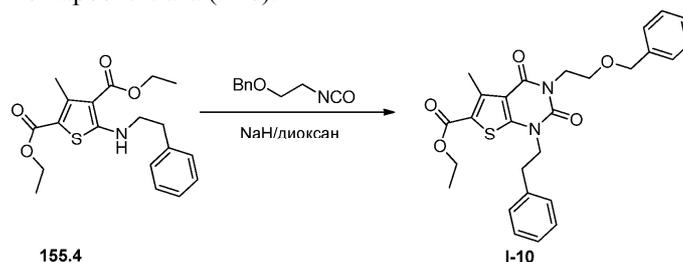
Пример 156. Синтез этил-3-этил-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-7).



Синтез соединения I-7. Соединение I-7 получали из изоцианатоэтана и 1.2 аналогично способу синтеза соединения 136.1. Выделяли белое твердое вещество с 45% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$ :  $(M+H)^+$  расчет для  $C_{20}H_{23}N_2O_4S$  387, эксперимент 387.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,29-7,39 (5H, m), 4,36-4,43 (2H, q), 4,115-4,20 (2H, t), 4,05-4,10 (2H, q), 3,08-3,13 (2H, t), 2,92 (3H, s), 1,41-1,45 (3H, t), 1,25-1,29 (3H, t).

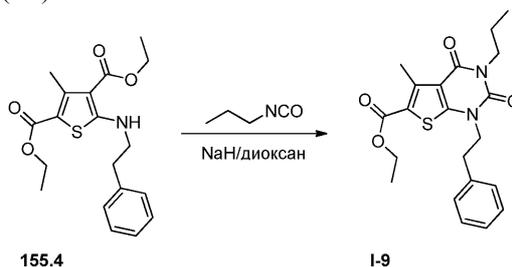
Пример 157. Синтез этил-3-[2-(бензилокси)этил]-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилата (I-10).



Соединение I-10 получали из 155.4 и [(2-изоцианатоэтокс)метил]бензола аналогично соединению I-6 (пример 155). Выделяли белое твердое вещество с 51% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$ : 493 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,21-7,35 (10H, m), 4,55 (2H, s), 4,33-4,40 (2H, q), 4,27-4,31 (2H, t), 4,07-4,13 (2H, t), 3,73-3,77 (2H, t), 3,01-3,06 (2H, t), 2,87 (3H, s), 1,38-1,42 (3H, t).

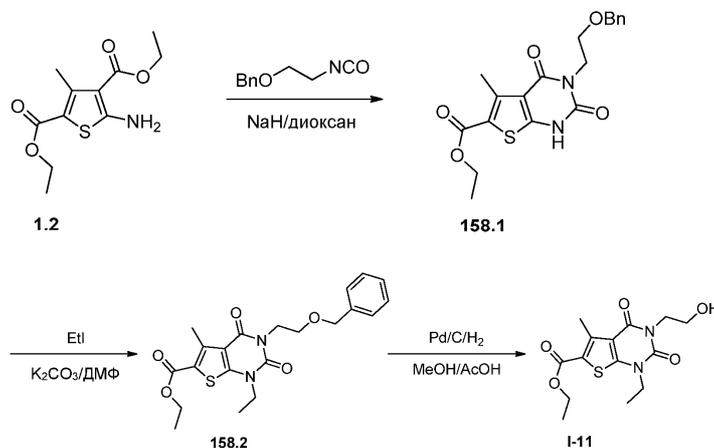
Пример 157. Синтез этил-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пропил-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилата (I-9).



Соединение I-9 получали из 155.4 и 1-изоцианатопропана аналогично соединению I-6 (пример 155). Выделяли белое твердое вещество с 3% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$ : 401 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,28-7,35 (5H, m), 4,35-4,42 (2H, q), 4,14-4,16 (2H, t), 3,95-4,00 (2H, t), 3,07-3,12 (2H, t), 2,90 (3H, s), 1,67-1,72 (2H, q), 1,40-1,45 (3H, t), 0,96-1,01 (3H, t).

Пример 158. Синтез этил-1-этил-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилата (I-11).



Синтез соединения 158.1. Соединение 158.1 получали из 1.2 и [(2-изоцианатоэтокс)метил] бензола аналогично способу синтеза соединения 135.3. Выделяли 38,9 мг белого твердого вещества с 10% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  389 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,68 (1H, s), 7,21-7,34 (5H, m), 4,60 (2H, s), 4,28-4,40 (4H, m), 3,81-3,85 (2H, t), 2,86 (3H, s), 1,38-1,42 (3H, t).

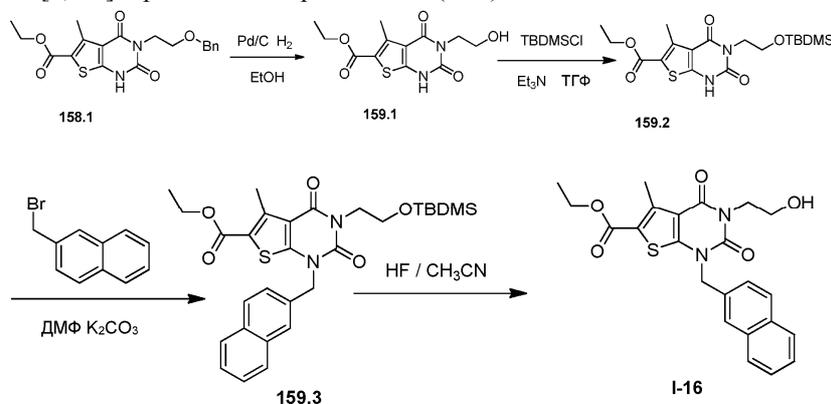
Синтез соединения 158.2. Смесь 158.1 (200 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.), карбоната калия (140 мг, 1,01 ммоль, 1,95 экв.) и йодэтана (321 мг, 2,06 ммоль, 4,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали в течение 4 ч при 35°C. Затем реакцию гасили путем добавления 15 мл смеси воды и льда. Полученный раствор экстрагировали 2×15 мл этилацетата, объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 2×20 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 120 мг (56%) 158.2 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения I-11. Избыток газообразного водорода вводили в смесь 158.2 (120 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), уксусной кислоты (5 мл), 10% палладия на углеродной подложке (100 мг) в этаноле (20 мл), выдерживали при давлении 4 атм. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очи-

шали путем перекристаллизации из этанола с получением 12,4 мг (13%) I-11 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$ : 327 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,32-4,39 (2H, q), 4,27-4,30 (2H, t), 4,00-4,07 (2H, q), 3,89-3,92 (2H, t), 2,87 (3H, s), 1,36-1,42 (6H, dt).

Пример 159. Синтез этил-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-1-(нафталин-2-илметил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-16).



Синтез соединения 159.1. В 100-мл круглодонную колбу помещали 158.1 (650 мг, 1,67 ммоль, 1,00 экв.), этанол (35 мл), уксусную кислоту (7 мл) и 10% палладий на углеродной подложке (300 мг). Вводили водород (4 атм). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 400 мг (80%) 159.1 в виде коричневого твердого вещества.

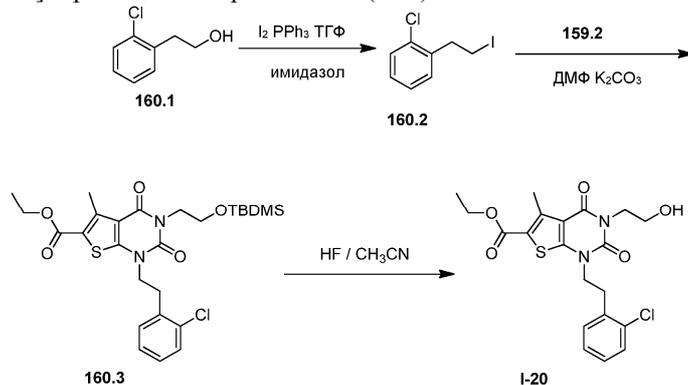
Синтез соединения 159.2. Смесь 159.1 (400 мг, 1,34 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил(хлор)диметилсилана (240 мг, 1,59 ммоль, 1,19 экв.) и триэтиламина (203 мг, 2,01 ммоль, 1,50 экв.) в оксолане (20 мл) перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×40 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 360 мг (65%) 159.2 в виде белой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 159.3. Смесь 159.2 (120 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), карбоната калия (60 мг, 0,43 ммоль, 1,48 экв.) и 2-(бромметил)нафталина (77 мг, 0,35 ммоль, 1,20 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали в течение 12 ч при 35°C. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×15 мл этилацетата, объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 1×35 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/15-1/10) с получением 60 мг (37%) 159.3 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения I-16. В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 159.3 (20 мг, 0,04 ммоль, 1,00 экв., 99%) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл). После этого по каплям добавляли HF (0,25 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 30 мл воды. Твердые вещества собирали путем фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением 15 мг (93%) I-16 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 439 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (d, 4H), 7,52-7,45 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,37-4,27 (m, 4H), 3,96 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,31 (s, 1H), 1,35 (t, 3H).

Пример 160. Синтез этил-1-[2-(2-хлорфенил)этил]-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-20).



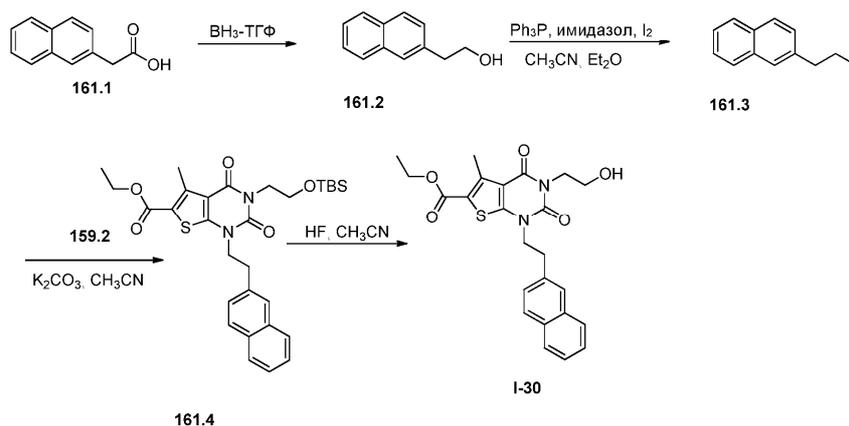
Синтез соединения 160.2. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 2-(2-хлорфенил)этан-1-ол (1,5 г, 9,58 ммоль, 1,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (2,5 г, 9,53 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (30 мл) и имидазол

(0,9 г, 13,2 ммоль, 1,4 экв.). После этого несколькими частями добавляли I<sub>2</sub> (3,4 г). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0-5°C, а затем реакцию гасили путем добавления смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали 2×50 мл диэтилового эфира, объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 1×50 мл нас. водного Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/3). Это приводило к получению 2,5 г (98%) 160.2 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-20. Соединение I-20 получали из 159.2 и 160.2 аналогично способу синтеза соединения I-16 (пример 159). Выделяли белое твердое вещество с 54% выходом. МС (ИЭР): *t/z*. 437 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39-7,35 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 3H), 4,39-4,32 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 4H), 3,87 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,26 (s, 1H), 1,39 (t, 3H).

Пример 161. Синтез этил-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-1-[2-(нафталин-2-ил)этил]-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-30).



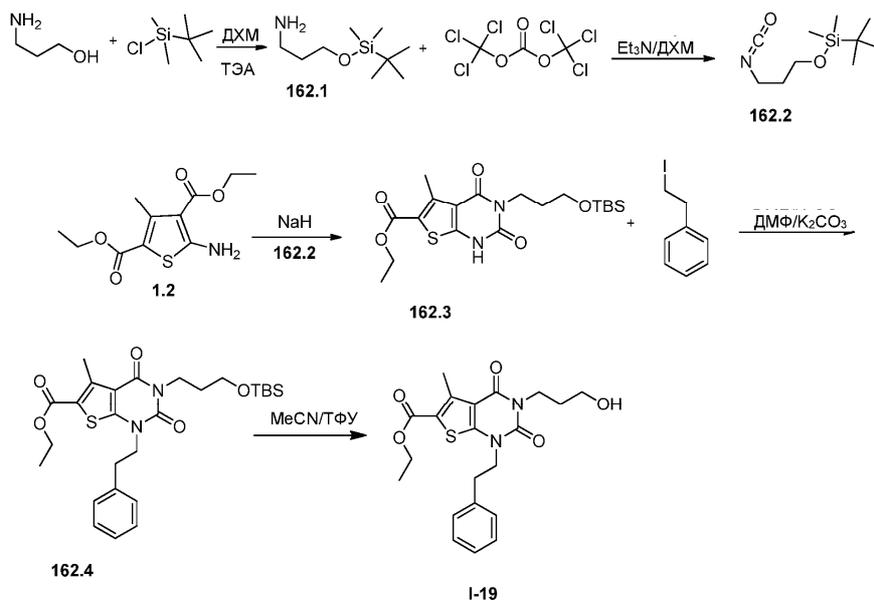
Синтез соединения 161.2. В 250-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 161.1 (7,44 г, 39,96 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (80 мл). После этого по каплям добавляли NH<sub>3</sub>/ТГФ (1М) (80 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×150 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.

Это приводило к получению 7,05 г (масса неочищенного вещества) 161.2 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-30. Соединение I-30 получали из 161.2 и 159.2 аналогично способу синтеза соединения I-20 (пример 160). Выделяли белое твердое вещество с 31% выходом по соединению 159.2. МС (ИЭР): *m/z* (M+H)<sup>+</sup>453, (M+Na)<sup>+</sup>475.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,28 (t, J=7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,18 (t, J=7,6, 2H), 3,49 (t, J=6,4, 2H), 3,95 (t, J=6,4, 2H), 4,20-4,30 (m, 4H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,78 (s, 3H), 7,85-7,90 (m, 3H).

Пример 162. Синтез этил-3-(3-гидроксипропил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-19).



Синтез соединения 162.1. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор 3-аминопропан-1-ола (15 г, 195,71 ммоль, 1,00 экв., 98%) в дихлорметане (200 мл), трет-бутил(хлор)диметилсилан (36 г, 234,07 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (60,6 г, 588,00 ммоль, 3,00 экв., 98%). Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при 20°C. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 1×200 мл дихлорметана, объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 1×200 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Это приводило к получению 20 г (51%) 162.1 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

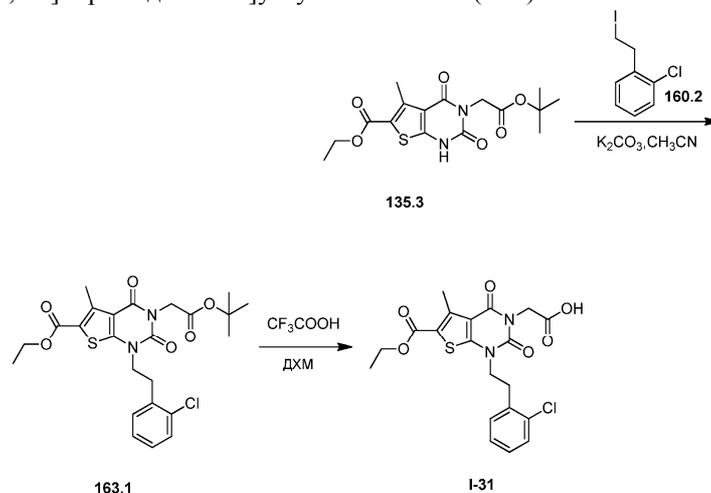
Синтез соединения 162.2. Соединение 162.2 получали из 162.1 аналогично 135.2. Выделяли 2 г желтой маслянистой жидкости с 74% выходом.

Синтез соединения 162.4. Соединение 162.4 получали из 162.2 и 1.2 аналогично способу синтеза соединения 136.1 (примеры 135 и 136). Выделяли 110 мг белого твердого вещества с 15% выходом по соединению 1.2.

Синтез соединения I-19. В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 162.4 (110 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв., 98%) в CH<sub>3</sub>CN (20 мл) и фтороводород (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 20°C. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Твердые вещества собирали путем фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением 60 мг (70%) I-19 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,327 (m, 4H), 7,261 (m, 1H), 4,385 (m, 2H), 4,137 (m, 4H), 3,513 (t, 2H), 3,084 (t, 2H), 2,873 (s, 3H), 1,429 (t, 2H), 0,962 (t, 3H).

Пример 163. Синтез 2-[1-[2-(2-хлорфенил)этил]-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-31).

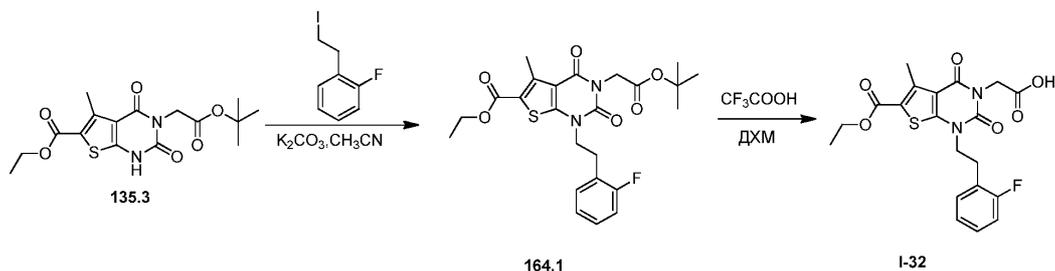


Соединение I-31 получали из 135.3 и 160.2 аналогично способу синтеза 136.2. Выделяли 73,1 мг белого твердого вещества с общим 11% выходом. МС (ИЭР): m/z (M+H)<sup>+</sup> 451.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,35-1,86 (t, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,27-3,37 (m, 2H), 4,23-4,27 (t, 2H), 4,30-

4,35 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,21-7,23 (t, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H).

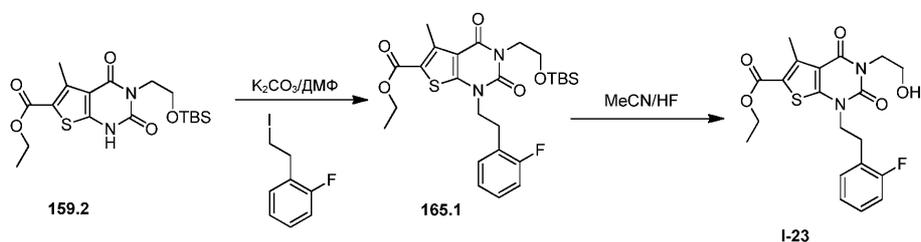
Пример 164. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[2-(2-фторфенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-32).



Соединение I-32 получали из 135.3 и 1-фтор-2-(2-йодэтил)бензола аналогично способу синтеза 136.2. Выделяли 42,9 мг белого твердого вещества с общим 23% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 435.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,36-1,94 (t, 3H), 2,81 (s, 1H), 3,16-3,20 (t, 2H), 4,21-4,24 (t, 2H), 4,31-4,37 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H), 7,26-7,28 (q, 2H). <sup>19</sup>F-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -120,64 (1).

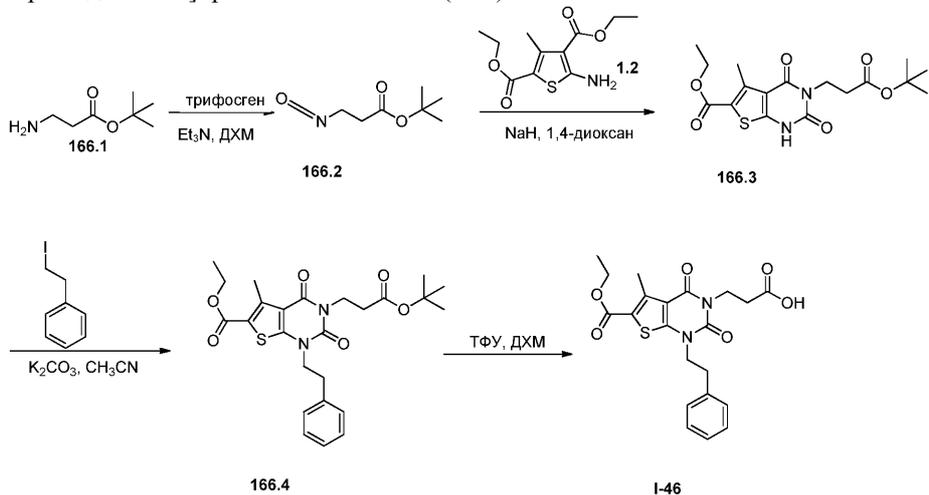
Пример 165. Синтез этил-1-[2-(2-фторфенил)этил]-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-23).



Соединение I-23 получали из 159.2 и 1-фтор-2-(2-йодэтил)бензола аналогично способу синтеза соединения I-16 (пример 159). Выделяли 500 мг белого твердого вещества с общим 59% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  421 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,279 (m, 2H), 7,053 (m, 2H), 4,370 (m, 2H), 4,162 (m, 4H), 3,870 (t, 2H), 3,144 (m, 2H), 2,861 (s, 3H), 1,396 (t, 3H).

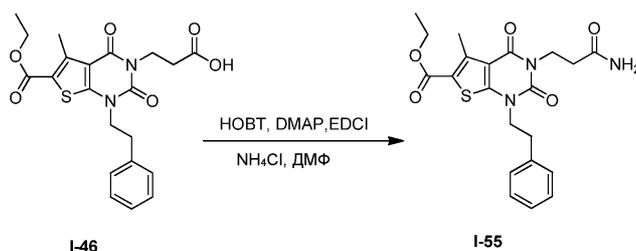
Пример 166. Синтез 3-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-46).



Соединение I-46 получали из 166.1 и 1.2 аналогично способу синтеза соединения 136.2 (примеры 135 и 136). Выделяли 1,8 г белого твердого вещества с общим 25% выходом. МС (ИЭР):  $t/z$  (M+H)<sup>+</sup> 431, (M+Na)<sup>+</sup> 453.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,29 (t, J=7,2, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,09 (t, J=6,3, 2H), 4,04-4,13 (m, 4H), 4,28 (q, J=6,9, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 12,37 (s, 1H).

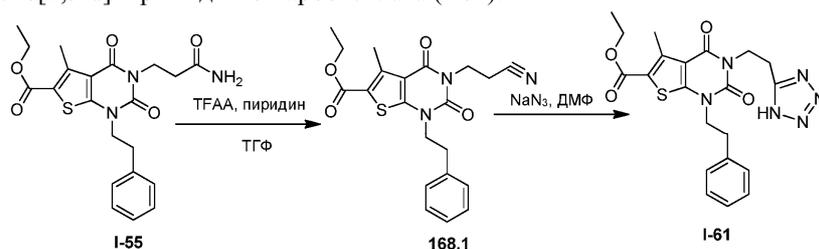
Пример 167. Синтез этил-3-(2-карбамоилэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-55).



Соединение I-55 получали из I-46 аналогично способу синтеза 136.3. Выделяли 0,2 г белого твердого вещества с 56% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 430.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,29 (t, J=7,2, 3H), 2,34 (t, J=7,5, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (t, J=7,5, 2H), 4,02-4,13 (m, 4H), 4,28 (q, J=7,2, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,24-7,38 (m, 6H).

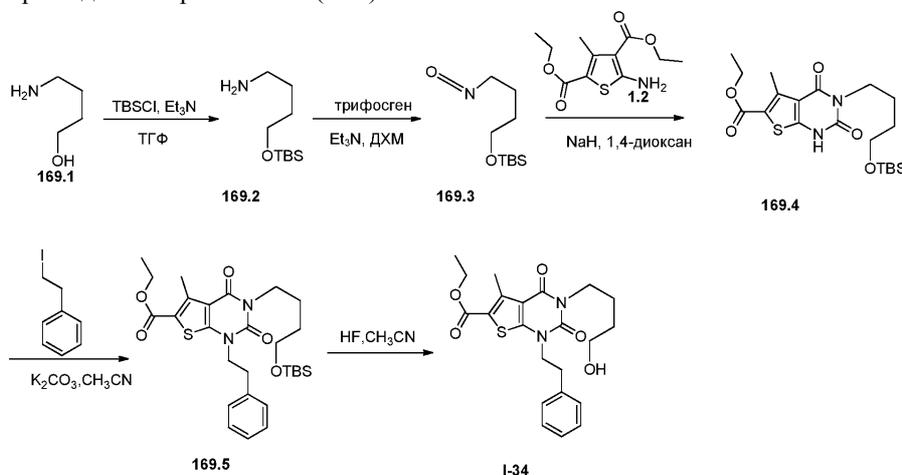
Пример 168. Синтез этил-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-[2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-61).



Соединение I-61 получали из I-55 аналогично способу синтеза соединения I-45 из 136.3 (пример 136). Выделяли 16,7 мг белого твердого вещества с общим 10% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 455, (M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup> 496.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,38 (t, J=7,2, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,05 (t, J=7,2, 2H), 3,27 (t, J=7,2, 2H), 4,13 (t, J=7,2, 3H), 4,31-4,39 (m, 4H), 7,23-7,32 (m, 5H).

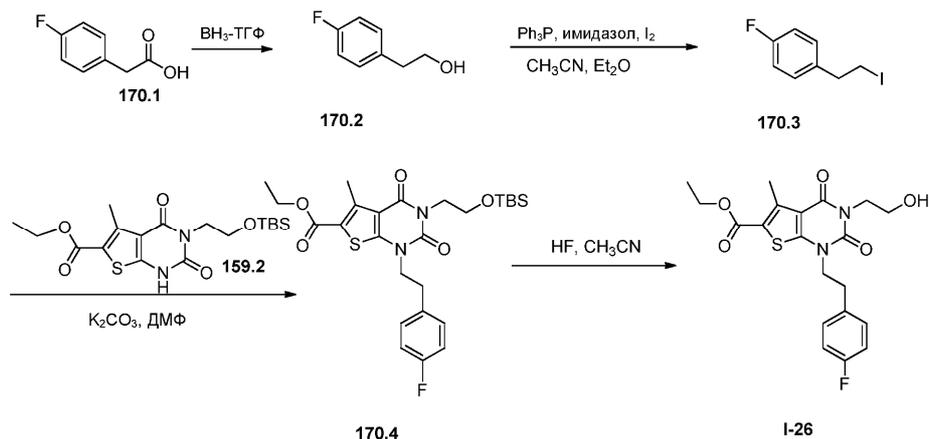
Пример 169. Синтез этил-3-(4-гидроксипентил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-34).



Соединение I-34 получали из 169.1 и 1.2 аналогично соединению I-19 (пример 162). Выделяли 26 мг бесцветной маслянистой жидкости с общим 1,4% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 431.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,38 (t, J=7,5, 2H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,10 (t, J=7,2, 2H), 3,60 (t, J=6,3, 2H), 3,99 (t, J=7,2, 2H), 4,19 (t, J=7,5, 2H), 4,34 (q, J=7,2, 2H), 7,19-7,31 (m, 2H).

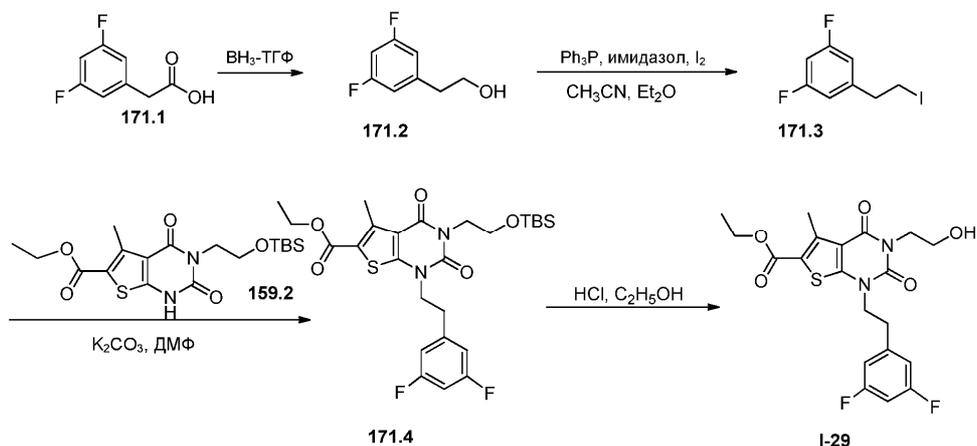
Пример 170. Синтез этил-1-[2-(4-фторфенил)этил]-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-26).



Соединение I-26 получали из 170.1 и 159.2 аналогично способу синтеза соединения I-30 (пример 161). Выделяли 80 мг белого твердого вещества с общим 60% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>421.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (t, J=7,2, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,06 (t, J=7,5, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,12 (t, J=7,8, 2H), 4,27 (t, J=5,1, 3H), 4,37 (q, J=7,2, 3H), 6,91-7,26 (m, 4H).

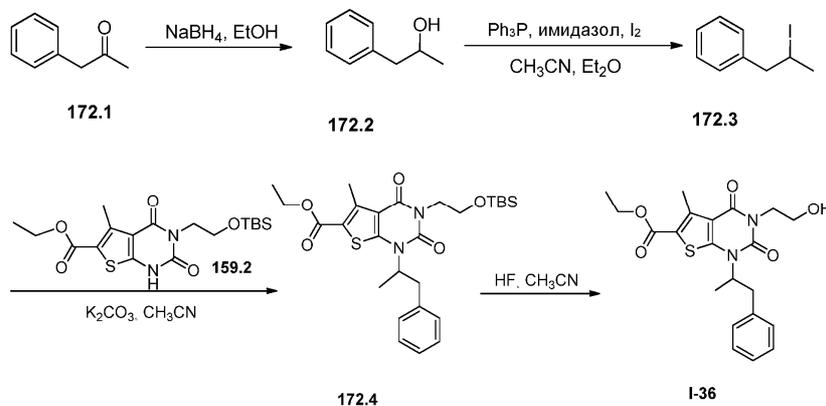
Пример 171. Синтез этил-1-[2-(3,5-дифторфенил)этил]-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-29).



Соединение I-29 получали из 171.1 и 159.2 аналогично соединению I-30 (пример 161) с тем исключением, что на последней стадии вместо смеси HF/ацетонитрил использовали HCl/этанол. Выделяли 60 мг беловатого твердого вещества с общим 39% выходом. МС (ИЭР,  $m/z$ ): (M+H)<sup>+</sup>439.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,41 (t, J=7,2, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,06 (t, J=7,8, 2H), 3,90 (t, J=5,4, 2H), 4,14 (t, J=8,1, 2H), 4,28 (t, J=8,1, 2H), 4,38 (q, J=7,2, 2H), 6,69-6,84 (m, 3H).

Пример 172. Синтез этил-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(1-фенилпропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-36).



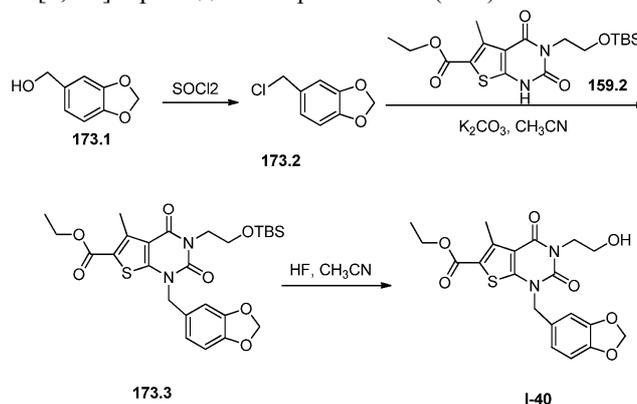
Синтез соединения 172.2. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 1-фенилпропан-2-он (3 г, 22,36 ммоль, 1,00 экв.) и этанол (50 мл). После этого добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,7 г, 44,94 ммоль, 2,01 экв.) при 5°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл хлорида аммония (нас.). Полученный раствор экстрагировали 2×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и кон-

центрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это приводило к получению 2,8 г (92%) 1-фенилпропан-2-ола в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-36. Соединение I-36 получали из 172.2 и 159.2 аналогично способу синтеза I-30 (пример 161). Выделяли 23,4 мг белого твердого вещества с общим 45% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  417 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 439 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 480 ( $M+Na+CH_3CN$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,36 (t, J=7,2, 3H), 1,70 (t, J=6,6, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 4,32 (q, J=6,6, 2H), 7,12-7,21 (m, 5H).

Пример 173. Синтез этил-1-(2H-1,3-бензодиоксол-4-илметил)-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-40).

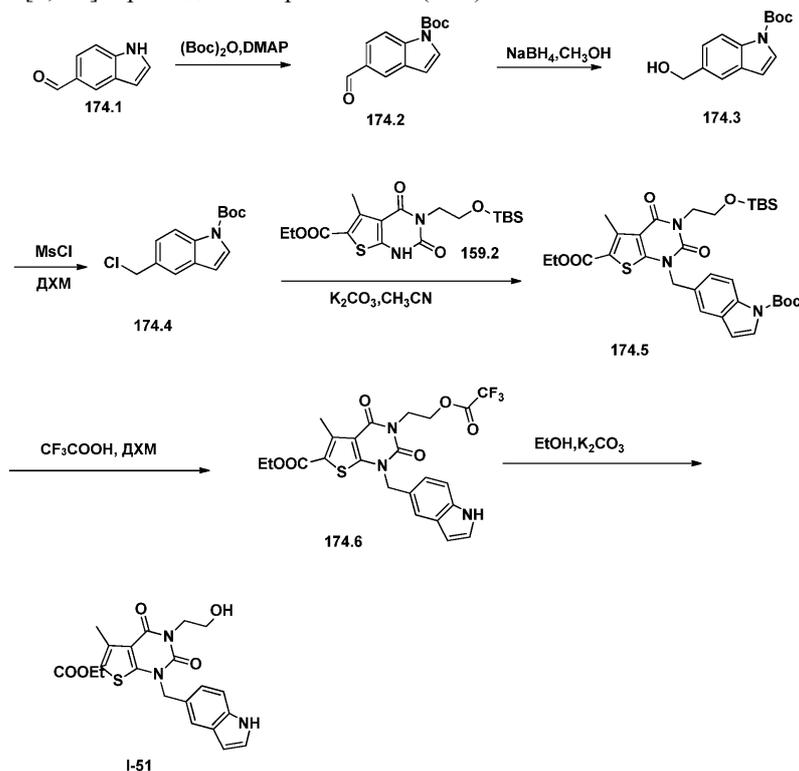


Синтез соединения 173.2. В 50-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 173.1 (400 мг, 2,63 ммоль, 1,00 экв.), тионилхлорид (626 мг, 5,26 ммоль, 2,00 экв.) и дихлорметан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это приводило к получению 460 мг (97%) 173.2 в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-40. I-40 синтезировали из 173.2 и 159.2 в соответствии со способом синтеза соединения I-30 (пример 161). Выделяли 27,5 мг белого твердого вещества с общим 39% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  433 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 455 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 496 ( $M+Na+CH_3CN$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,26 (t, J=7,2, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,59 (t, J=6,0, 2H), 4,01 (t, J=6,6, 2H), 4,25 (q, J=7,2, 3H), 4,79 (t, J=6,0, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,85-6,95 (m, 3H).

Пример 174. Синтез этил-3-(2-гидроксиэтил)-1-(1H-индол-5-илметил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-51).



Синтез соединения 174.2. В 50-мл круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (20 мл), 4-

диметиламинопиридин (1,32 г, 10,80 ммоль, 1,08 экв.), 1Н-индол-5-карбальдегид (1,45 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.) и  $(\text{Вос})_2\text{O}$  (2,18 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это приводило к получению 2.1 г (86%) 174.2 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 174.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 174.2 (2,1 г, 8,56 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (20 мл). Затем добавляли  $\text{NaBH}_4$  (740 мг, 19,56 ммоль, 2,28 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 0°C на бане вода/лед. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это приводило к получению 1,85 г (87%) 174.3 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 174.4. В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 174.3 (320 мг, 1,29 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл). Затем в полученную выше смесь добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,223 г, 2,21 ммоль, 1,70 экв.) и метансульфонилхлорид (222 мг, 1,94 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 0°C на бане вода/лед. Затем реакцию гасили путем добавления 15 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×40 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). Очистка приводила к получению 0,112 г (33%) 174.4 в виде желтой маслянистой жидкости.

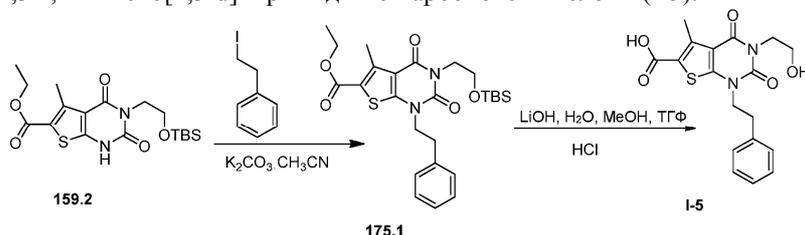
Синтез соединения 174.5. В 25-мл круглодонную колбу помещали  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл),  $\text{NaI}$  (0,005 г), карбонат калия (105 мг, 0,76 ммоль, 2,02 экв.), 159.2 (155 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) и 174.4 (100 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C на масляной бане. Затем реакцию гасили путем добавления 40 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×60 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 0,143 г (59%) 174.5 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 174.6. В 25-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (10 мл), 174.5 (143 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Это приводило к получению 0,126 г (масса неочищенного вещества) 174.6 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения I-51. В 25-мл круглодонную колбу помещали этанол (5 мл), карбонат калия (276 мг, 2,00 ммоль, 8,30 экв.) и I-51 (126 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали в вакууме и разбавляли 50 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем перекристаллизации из смеси этилацетат:гексан (1/10). Это приводило к получению 0,043 г (42%) I-51 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  428 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  1,27 (t, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,34 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

Пример 175. Синтез 3-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (I-5).



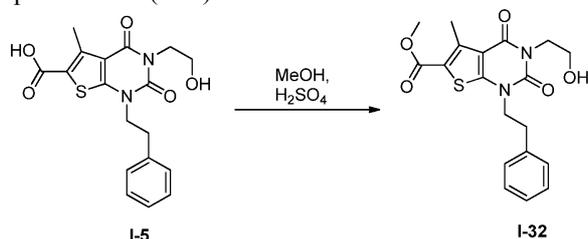
Синтез соединения 175.1. В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 159.2 (1,2 г, 2,91 ммоль, 1,00 экв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 мл), (2-йодэтил)бензол (1,35 г, 5,82 ммоль, 2,00 экв.) и карбонат калия (1,2 г). Полученный раствор нагревали до температуры обратной конденсации в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 1,5 г (95%) 175.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-5. В 100-мл круглодонную колбу помещали 175.1 (500 мг, 0,9676 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (5 мл), метанол (5 мл), воду (5 мл) и  $\text{LiOH}$  (0,07 г). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. pH раствора доводили до 1 при помощи хлороводорода. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Осадок промывали этанолом. Получали

300 мг (63%) I-5 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  375 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,74 (s, 3H), 3,00 (t, J=7,2, 2H), 3,51 (t, J=6,3, 2H), 3,96 (t, J=6,6, 2H), 4,09 (t, J=7,2, 2H), 4,78 (s, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H).

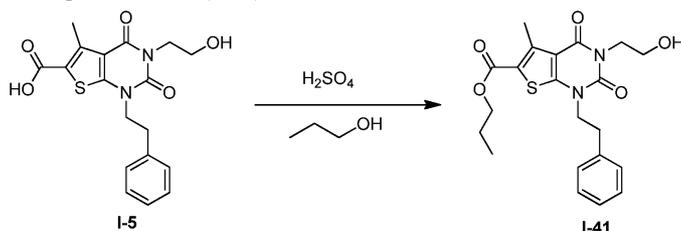
Пример 176. Синтез метил-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-32).



В 100-мл круглодонную колбу помещали I-5 (200 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.), метанол (20 мл) и серную кислоту (0,1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 дней при 50°C. Затем реакцию гасили путем добавления 5 мл воды. pH раствора доводили до >7 при помощи карбоната натрия (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (200 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: SunFirePrep C18, 19×150 мм, 5 мкм; мобильная фаза: вода с 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub>CN (от 8,0% CH<sub>3</sub>CN до 55,0% за 20 мин); детектор: 254/220 нм. Получали 20,2 мг (10%) I-32 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  389 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,83 (s, 3H), 3,10 (t, J=7,5, 2H), 3,74 (t, J=6,3, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,14-4,20 (m, 4H), 7,22-7,30 (m, 5H).

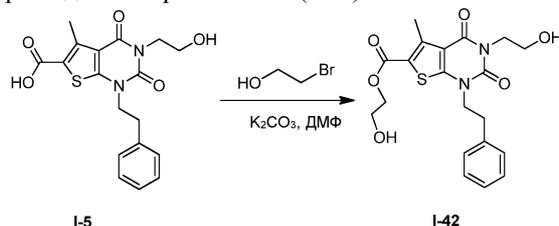
Пример 177. Синтез пропил-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-41).



Соединение I-41 получали из I-5 и 1-пропанола аналогично способу синтеза соединения I-32 (пример 176). Это приводило к получению 4,7 мг (2%) I-41 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  417 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,05 (t, J=7,6, 3H), 1,78 (m, J=7,2, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,11 (t, J=7,6, 2H), 3,75 (t, J=6,8, 2H), 4,15-4,21 (m, 4H), 4,25 (t, J=6,4, 2H), 7,23-7,32 (m, 5H).

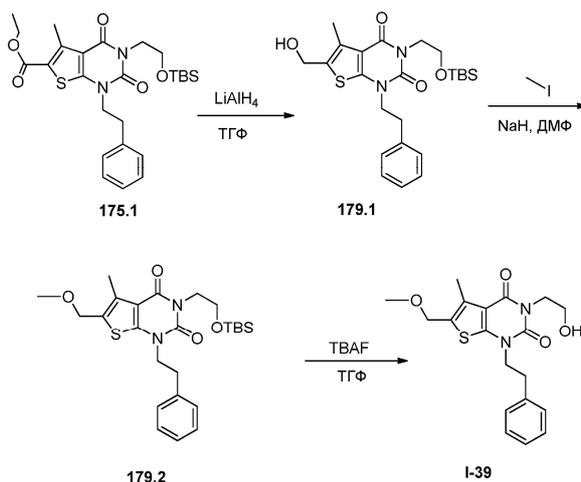
Пример 178. Синтез 2-гидроксиэтил-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-42).



В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали I-5 (200 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (221 мг, 1,60 ммоль, 2,99 экв.), 2-бромэтан-1-ол (100 мг, 0,80 ммоль, 1,50 экв.) и N,N-диметилформамид (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Охлаждали реакционную смесь. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (200 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; мобильная фаза: вода с 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub>CN (от 6,0% CH<sub>3</sub>CN до 60,0% за 14 мин); детектор: 254/220 нм. Это приводило к получению 30,7 мг (14%) I-42 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  419 (M+H)<sup>+</sup>, 441 (M+Na)<sup>+</sup>, 482 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,77 (s, 3H), 3,01 (t, J=7,6, 2H), 3,52 (t, J=6,0, 2H), 3,68 (t, J=4,8, 2H), 4,11 (t, J=7,6, 2H), 3,02 (t, J=7,6, 2H), 4,26 (t, J=4,8, 2H), 3,02 (t, J=7,6, 2H), 4,78 (t, 1H), 4,92 (t, 1H), 7,24-7,33 (m, 5H).

Пример 179. Синтез 3-(2-гидроксиэтил)-6-(метоксиметил)-5-метил-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-39).



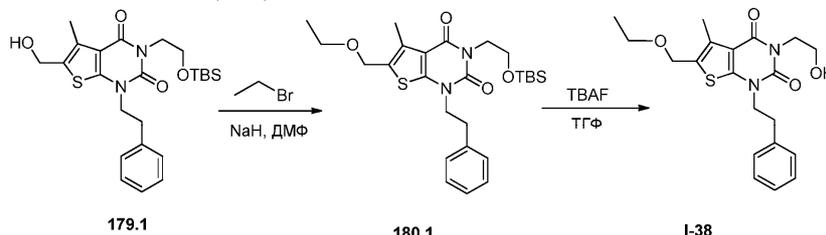
Синтез соединения 179.1. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 175.1 (1 г, 1,94 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл). После этого добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (100 мг, 2,63 ммоль, 1,36 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 50$  мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это приводило к получению 0,5 г (54%) 179.1 в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез соединения 179.2. В 10-мл герметичную пробирку помещали раствор 179.1 (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.),  $N,N$ -диметилформаид (5 мл) и гидрид натрия (19 мг, 0,55 ммоль, 1,76 экв., 70%). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. После этого по каплям добавляли йодметан (67 мг, 0,47 ммоль, 1,50 экв.) при перемешивании. Полученный раствор оставляли для прохождения взаимодействия при перемешивании еще на 2 часа при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 5 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 10$  мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 90 мг (59%) 179.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-39. В 10-мл герметичную пробирку помещали раствор 179.2 (90 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (2,5 мл) и TBAF (200 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 34,7 мг (50%) I-39 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  375 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 397 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,37 (s, 3H), 2,98 (t,  $J=7,5$ , 2H), 3,26 (s, 3H), 3,50 (q,  $J=6,6$ , 2H), 3,96 (t,  $J=6,6$ , 2H), 4,06 (t,  $J=7,5$ , 2H), 4,51 (s, 2H), 4,76 (t,  $J=6,0$ , 1H), 7,20-7,33 (m, 5H).

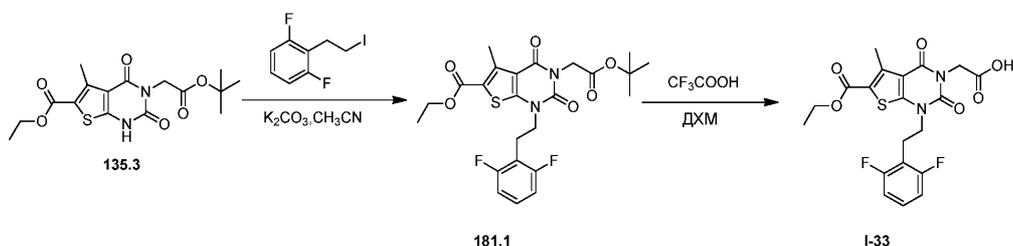
Пример 180. Синтез 6-(этоксиметил)-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-38).



Соединение I-38 получали из 179.1 и этилбромидом аналогично способу синтеза соединения I-39 (пример 179). Выделяли 50,5 мг белого твердого вещества с общим 42% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  389 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 411 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 452 ( $M+Na+CH_3CN$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,13 (t,  $J=7,2$ , 3H), 2,35 (s, 3H), 2,98 (t,  $J=7,5$ , 2H), 3,42-3,51 (m, 4H), 4,14-4,20 (m, 4H), 4,54 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H).

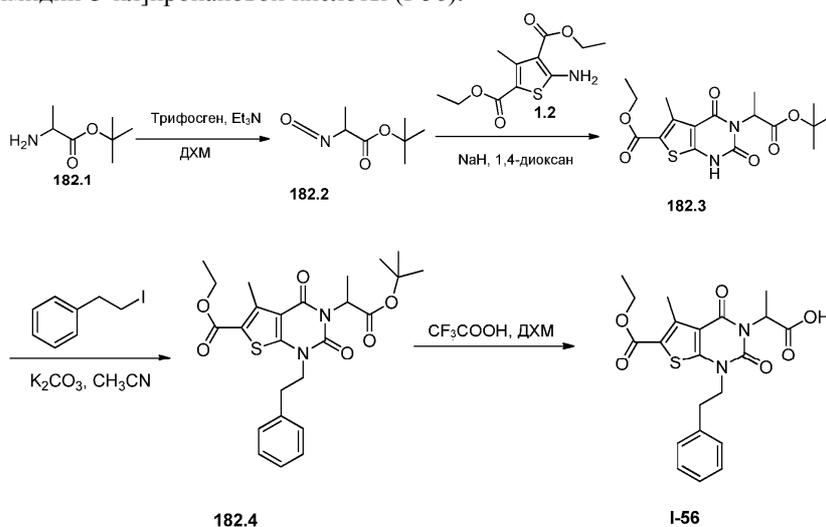
Пример 181. Синтез 2-[1-[2-(2,6-дифторфенил)этил]-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-33).



Соединение I-33 получали из 135.3 и 1,3-дифтор-2-(2-йодэтил)бензола аналогично способу синтеза 136.2. Выделяли 36 мг белого твердого вещества с общим 30% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  453 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.32-1.40 (t, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.21-3.26 (t, 2H), 4.22-4.27 (t, 2H), 4.31-4.38 (q, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.91-6.96 (t, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 117,76.

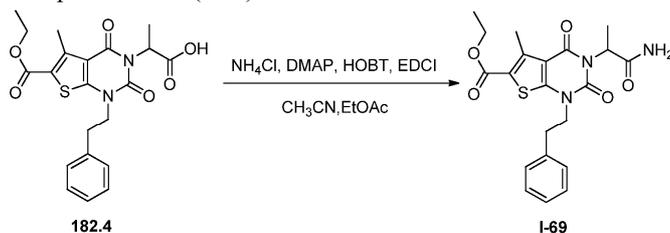
Пример 182. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-56).



Соединение I-56 получали из 182.1 и 1.2 аналогично соединению 136.2 (примеры 135 и 136). Выделяли 1,4 г белого твердого вещества с общим 42% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  431 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (t, J=7,2, 3H), 1,41 (d, J=6,8, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,01 (t, J=7,2, 2H), 4,13 (t, J=7,2, 2H), 4,29 (q, J=7,2, 2H), 5,39 (q, J=6,8, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 12,70 (s, 1H).

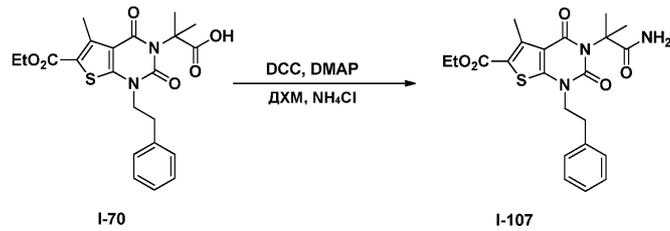
Пример 183. Синтез этил-3-(1-карбамоилэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-69).



В 100-мл круглодонную колбу помещали 4-диметиламинопиридин (82 мг, 0,67ммоль, 1,44 экв.), 182.4 (200 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.), NH<sub>4</sub>Cl (1 г, 18,70 ммоль, 40,24 экв.), EDCI (130 мг, 0,68 ммоль, 1,46 экв.), CH<sub>3</sub>CN (10 мл), этилацетат (10 мл) и НОВТ (100 мг, 0,74 ммоль, 1,59 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (20:1). Это приводило к получению 0,12 г (60%) I-69 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  430 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,97 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,07 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (q, J=7,2 Гц, 2H), 5,30 (q, J=7,2 Гц, 1H), 7,15-7,24 (m, 5H).

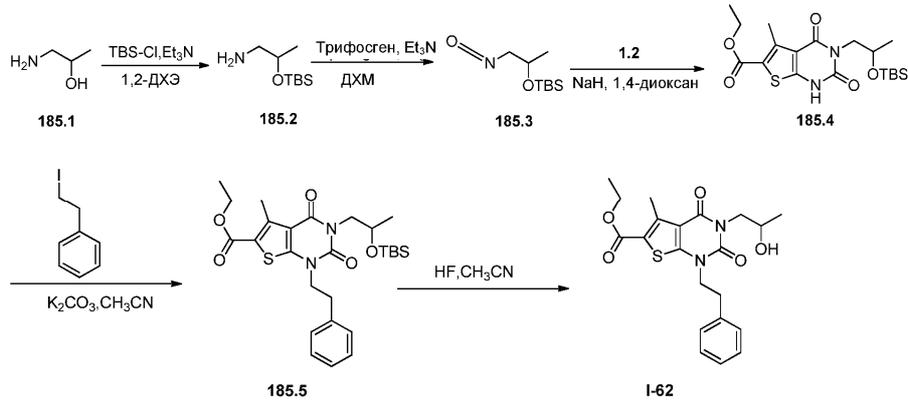
Пример 184. Синтез этил-3-(1-карбамоил-1-метилэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-107).



Соединение I-107 получали из I-70 (пример 120) и хлорида аммония аналогично способу синтеза соединения I-121 (пример 4). Выделяли 70 мг белого твердого вещества с 70% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  466 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,37 (t, J=7,2, 3H), 1,80 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,07 (t, J=7,2, 2H), 4,12 (t, J=7,2, 2H), 4,33 (q, J=7,2, 2H), 7,22-7,34 (m, 5H).

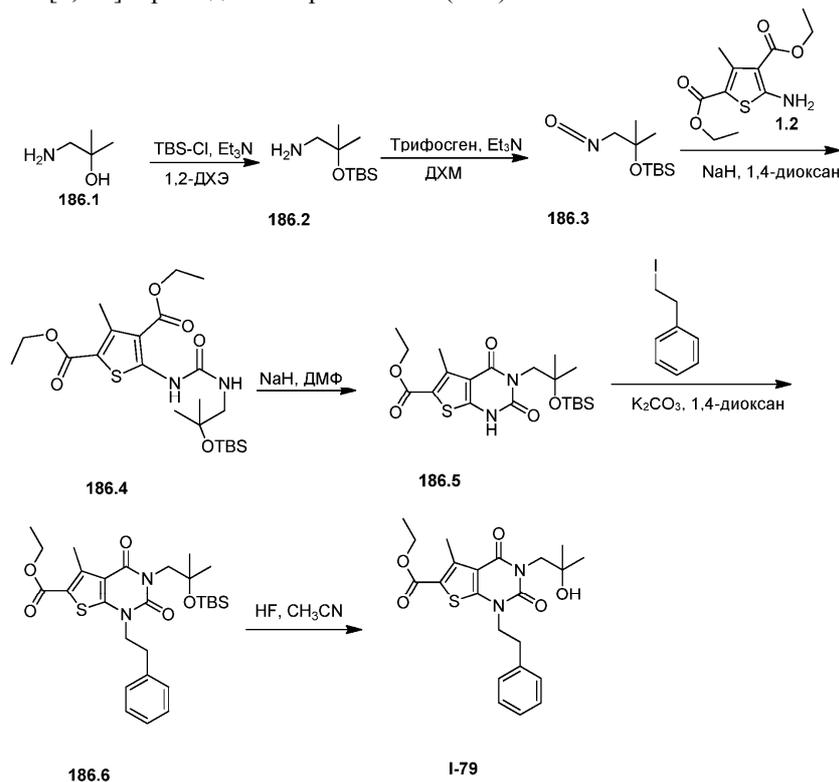
Пример 185. Синтез этил-3-(2-гидроксипропил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-62).



Соединение I-62 получали из 185.1 и 1.2 аналогично способу синтеза соединения I-34 (пример 169). Выделяли 0,34 г белого твердого вещества с общим 8% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  417 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,02 (d, J=7,6 Гц, 3H), 1,29 (t, J=9,6 Гц, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,99 (t, J=9,6 Гц, 2H), 3,69 (q, J=10,8 Гц, 1H), 3,94 (m, J=7,2 Гц, 2H), 4,27 (q, J=9,2 Гц, 2H), 4,15 (t, J=10,0 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

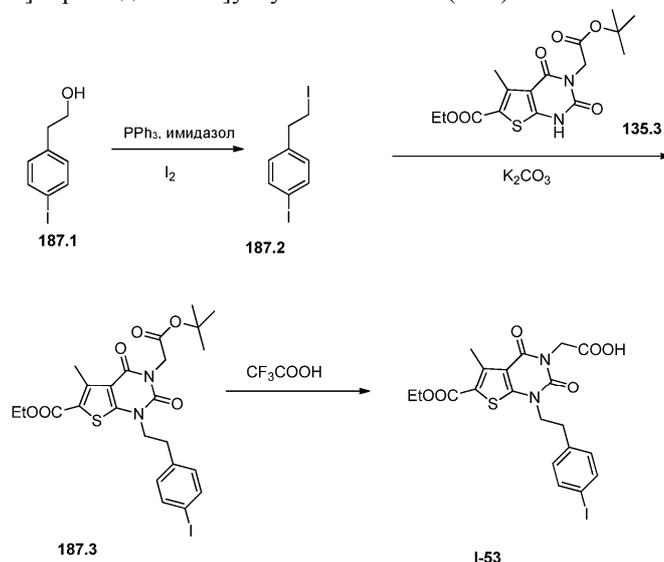
Пример 186. Синтез этил-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-79).



Соединение I-79 получали из 186.1 и 1.2 аналогично способу синтеза соединения I-34 (пример 169). Выделяли 80 мг белого твердого вещества с общим 10% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  431 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,07 (s, 6H), 1,30 (t, J=7,2 Гц, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,01 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,13 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,29 (q, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H).

Пример 187. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[2-(4-йодфенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-53).

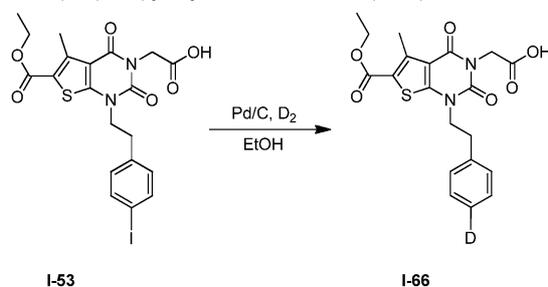


Синтез соединения 187.2. 187.2 получали из 187.1 аналогично способу синтеза 160.2. Выделяли 2,23 г белого твердого вещества с 78% выходом.

Синтез соединения I-53. I-53 получали из 187.2 и 135.3 аналогично способу синтеза 136.2. Выделяли 0,134 г беловатого твердого вещества с общим 57% выходом по соединению 135.3. МС (ИЭР):  $m/z$  543 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц):  $\delta$  1,43 (t, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 2H).

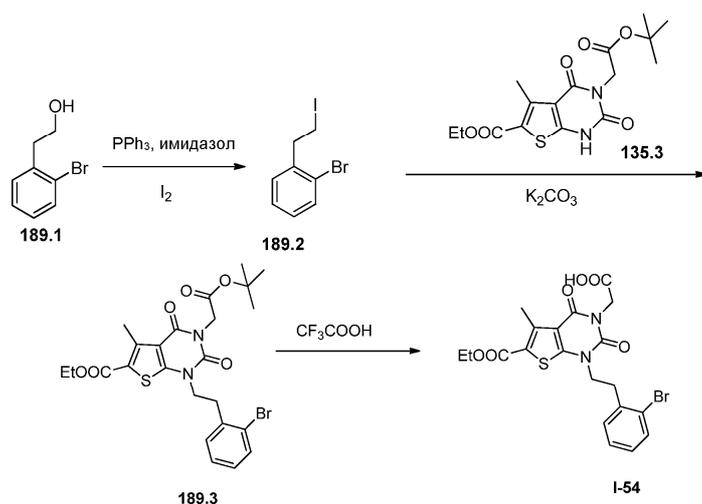
Пример 188. Синтез 2-(1-(4-дейтерофенил)этил)-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил]уксусной кислоты (I-66).



В 50-мл круглодонную колбу помещали этанол (20 мл), I-53 (пример 187; 73 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.). После этого добавляли 10% палладий на углеродной подложке (100 мг) в атмосфере азота. Колбу вакуумировали и трижды продували азотом, после чего продували газообразным дейтерием. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере газообразного дейтерия. Отфильтровывали твердые вещества. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (80 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; мобильная фаза: вода с 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub>CN (от 5,0% CH<sub>3</sub>CN до 53,0% за 16 мин); детектор: 254/220 нм. Это приводило к получению 0,04 г (71%) I-66 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 418.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,41 (t, J=7,2, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,09 (t, J=8,1, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,38 (q, J=7,2, 2H), 4,82 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H).

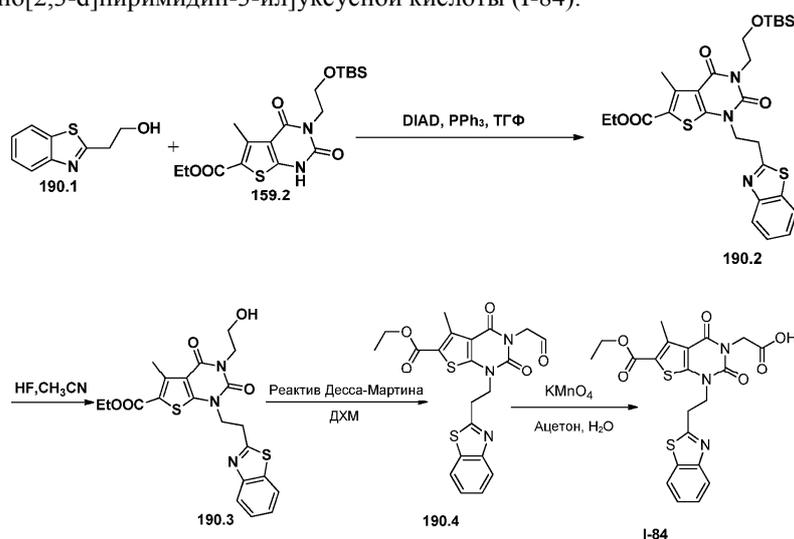
Пример 189. Синтез 2-[1-[2-(2-бромфенил)этил]-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-54).



Соединение I-54 получали из 189.1 и 135.3 аналогично способу синтеза I-53 (пример 187). Выделяли 0,2 г белого твердого вещества с общим 38% выходом по соединению 135.3. МС (ИЭР):  $m/z$  495  $(M+H)^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 300 МГц):  $\delta$  1,38 (t, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,54 (m, 1H).

Пример 190. Синтез 2-[1-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)этил]-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-84).



Синтез соединения 190.2. В 25-мл круглодонную колбу, продуваемую  $N_2$ , помещали тетрагидрофуран (5 мл), 2-(1,3-бензотиазол-2-ил)этан-1-ол (358 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.),  $PPh_3$  (524 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.), DIAD (292 мг, 1,44 ммоль, 1,45 экв.) и 159.2 (412 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 50$  мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это приводило к получению 0,350 г (61%) 190.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 190.3. В 50-мл круглодонную колбу помещали  $CH_3CN$  (15 мл), 190.2 (352 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.) и HF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл бикарбоната натрия (нас.). Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 50$  мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (50 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18,  $19 \times 150$  мм, 5 мкм; мобильная фаза: вода с 0,05% ТФУ и  $CH_3CN$  (от 12,0%  $CH_3CN$  до 58,0% за 10 мин); детектор: 254/220 нм. Получали 142 мг продукта. Это приводило к получению 14,7 мг (5%) 190.3 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  460  $(M+H)^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц):  $\delta$  1,39 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,88 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,01 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H).

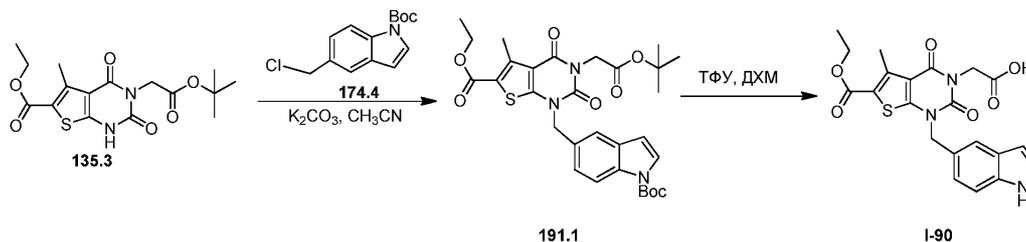
Синтез соединения 190.4. В 50-мл круглодонную колбу помещали 190.3 (74 мг, 0,16 ммоль, 1,00

эquiv.), дихлорметан (10 мл) и реактив Десса-Мартина (740 мг, 1,75 ммоль, 10,84 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C на масляной бане. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это приводило к получению 87 мг (масса неочищенного вещества) 190.4 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-84. В 10-мл круглодонную колбу помещали 190.4 (87 мг, 0,19 ммоль, 1,00 эквив.), ацетон (3 мл), H<sub>2</sub>O (2 мл) и перманганат калия (25,4 мг, 0,16 ммоль, 0,85 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это приводило к получению 16 мг (18%) I-84 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 474 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,27 (t, J=7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,57 (t, J=7,2, 2H), 4,27 (q, J=7,2, 2H), 4,44 (t, J=7,2, 2H), 4,53 (s, 3H), 7,43 (t, J=7,6, 1H), 7,51 (t, J=7,2, 1H), 7,95 (d, J=8,0, 1H), 8,08 (d, J=7,6, 1H).

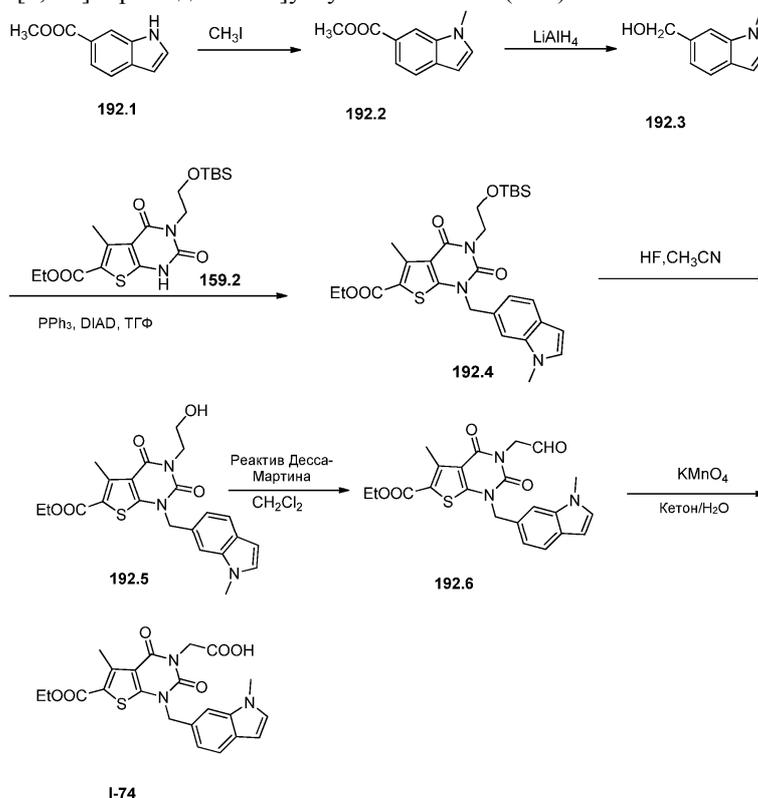
Пример 191. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-(1H-индол-5-илметил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-90).



Соединение I-90 получали из 135.3 и 174.4 аналогично способу синтеза 136.2. Выделяли 11 мг белого твердого вещества с 12% выходом по соединению 135.3. МС (ИЭР): m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (t, J=7,2, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,23 (q, J=7,2, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,08 (d, J=6,6, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 11,14 (s, 3H).

Пример 192. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-1-[(1-метил-1H-индол-6-ил)метил]-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-74).



Синтез соединения 192.2. В 500-мл круглодонную колбу помещали N,N-диметилформамид (200 мл) и метил-1H-индол-6-карбоксилат (7 г, 39,96 ммоль, 1,00 эквив.). Добавляли гидрид натрия (1,9 г, 47,50 ммоль, 1,19 эквив., 60%) при 0°C и перемешивание продолжали еще 30 мин при указанной температуре, после чего добавляли CH<sub>3</sub>I (6,8 г, 47,91 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C на бане вода/лед. Затем реакцию гасили путем добавления 120 мл воды. Полученный раствор

экстрагировали 3×150 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 7,2 г (95%) 192.2 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 192.3. В 500-мл круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (300 мл) и 192.2 (5,67 г, 29,97 ммоль, 1,00 экв.). В полученный раствор добавляли LiAlH<sub>4</sub> (2,28 г, 60,08 ммоль, 2,00 экв.) при -5°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при -5°C на бане лед/соль. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл этилацетата и 150 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×150 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Очистка приводила к получению 5,0 г (98%) 192.3 в виде светло-желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения 192.4. В 25-мл круглодонную колбу помещали раствор 192.3 (322 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл), PPh<sub>3</sub> (524 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.), DIAD (292 мг, 1,44 ммоль, 1,45 экв.) и 159.2 (412 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это приводило к получению 0,12 г (22%) 192.4 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 192.5. В 50-мл круглодонную колбу помещали CH<sub>3</sub>CN (15 мл), 192.4 (120 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв.) и HF (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл NaHCO<sub>3</sub> (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли, промывали карбонатом натрия (водн.) и соевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (80 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; мобильная фаза: вода с 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub>CN (от 7,0% CH<sub>3</sub>CN до 63,0% за 18 мин); детектор: 254/220 нм. Это приводило к получению 0,075 г (79%) 192.5 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>.

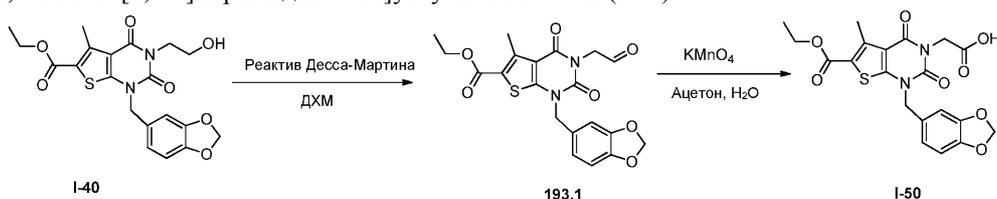
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 1,38 (t, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,36 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 6,48 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H).

Синтез соединения 192.6. В 50-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (20 мл), 192.5 (61 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) и реактив Десса-Мартина (157 мг, 0,37 ммоль, 2,68 экв.). Полученный раствор нагревали до температуры обратной конденсации в течение ночи на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это приводило к получению 0,035 г (58%) 192.6 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-74. В 50-мл круглодонную колбу помещали воду (4 мл), ацетон (20 мл) и 192.6 (35 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.). После этого добавляли KMnO<sub>4</sub> (13 мг, 0,08 ммоль, 1,03 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 2 мл этилацетата. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (50 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; мобильная фаза: вода с 0,05% ТФУ и CH<sub>3</sub>CN (от 8,0% CH<sub>3</sub>CN до 57,0% за 16 мин); детектор: 254/220 нм. Это приводило к получению 0,011 г (30%) I-74 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 1,25 (t, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,41 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 1H).

Пример 193. Синтез 2-[1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-илметил)-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-50).

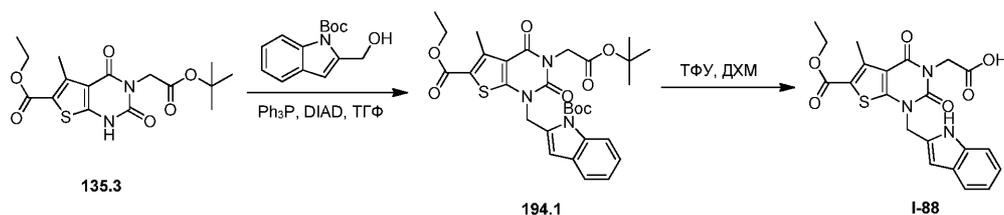


Соединение I-50 получали из соединения I-40 (пример 173) аналогично способу синтеза соединения I-74 (пример 192). Выделяли 7,6 мг белого твердого вещества с 6% выходом по соединению I-40. МС (ИЭР): m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,35 (t, J=7,2, 3H), 2,81 (s, 3H), 4,32 (q, J=7,2, 3H), 4,76 (s, 2H), 5,15 (s,

2H), 5,94 (s, 3H), 6,79-6,91 (m, 3H).

Пример 194. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-(1H-индол-2-илметил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-88).

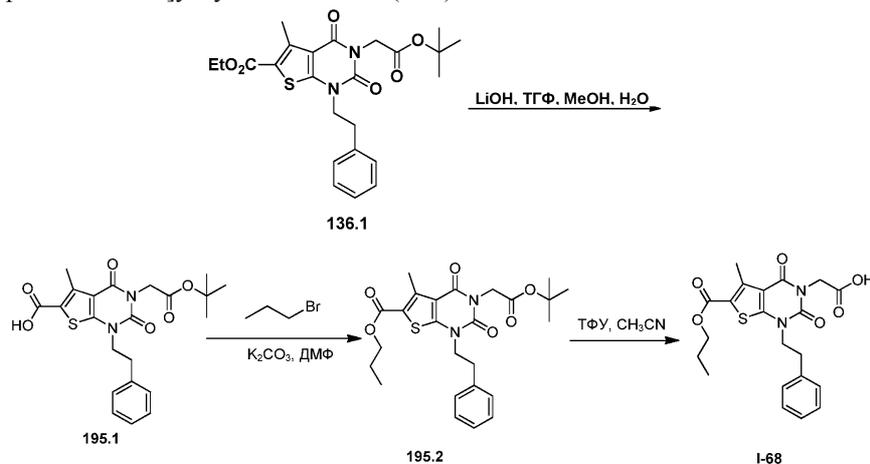


Синтез соединения 194.1. В 25-мл круглодонную колбу помещали раствор 174.4 (322 мг, 1,30 ммоль, 1,30 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл),  $\text{PPh}_3$  (524 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.), DIAD (292 мг, 1,44 ммоль, 1,45 экв.) и 135.3 (368 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:15). Очистка приводила к получению 0,244 г (41%) 194.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-88. В 25-мл круглодонную колбу помещали дихлорметан (10 мл), 194.1 (20 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (30 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; мобильная фаза: вода с 0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (от 6,0%  $\text{CH}_3\text{CN}$  до 55,0% за 13 мин); детектор: 254/220 нм. Это приводило к получению 0,0065 г (44%) I-88 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  442 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,44 (t,  $J=7,2$ , 3H), 2,85 (s, 3H), 4,40 (q,  $J=7,2$ , 2H), 4,89 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,11 (t,  $J=7,2$ , 1H), 7,20 (t,  $J=7,6$ , 1H), 7,36 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,60 (d,  $J=8,0$ , 1H), 8,79 (s, 1H).

Пример 195. Синтез 2-[5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-6-(пропоксикарбонил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-68).



Синтез соединения 195.1. В 100-мл круглодонную колбу помещали 136.1 (5,1 г, 10,79 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (5 мл), метанол (10 мл), воду (10 мл) и LiOH (770 мг, 32,15 ммоль, 2,98 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . pH раствора доводили до 3 при помощи хлороводорода (10%). Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме.

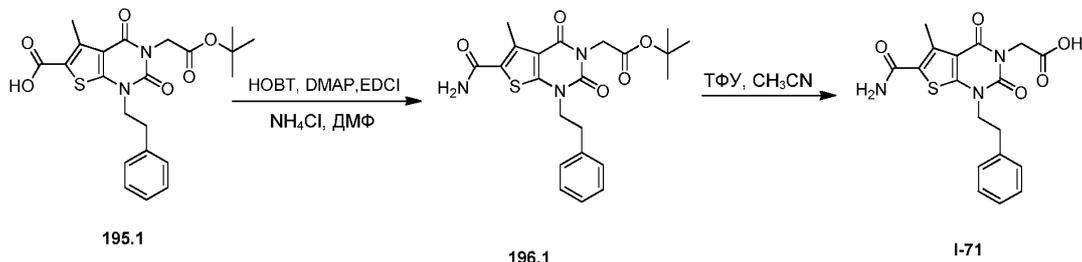
Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (100:1). Это приводило к получению 2,3 г (48%) 195.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 195.2. В 50-мл круглодонную колбу помещали 195.1 (150 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформаид (10 мл), карбонат калия (140 мг, 1,01 ммоль, 3,00 экв.) и 1-бромпропан (83 мг, 0,67 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:50). Это приводило к получению 130 мг (79%) 195.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-68. В 25-мл круглодонную колбу помещали 195.2 (130 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (2 мл) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси ЭА:н-гексан в соотношении 1:5. Это приводило к получению 40,9 мг (36%) I-68 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  431 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,87 (t,  $J=6,4$ , 3H), 1,65-1,74 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,01 (t,  $J=7,2$ , 2H), 4,14 (t,  $J=7,2$ , 2H), 4,21 (t,  $J=6,8$ , 3H), 2,75 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 5H).

Пример 196. Синтез 2-[6-карбамоил-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-71).

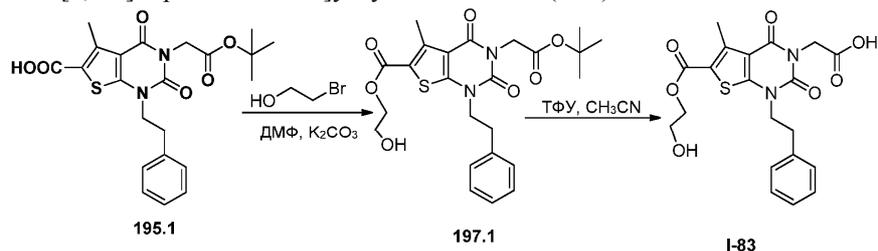


Синтез соединения 196.1. В 50-мл круглодонную колбу помещали HOBT (50 мг, 0,37 ммоль, 1,10 экв.), 195.1 (150 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.), 4-диметиламинопиридин (45 мг, 0,37 ммоль, 1,09 экв.),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (72 мг, 1,35 ммоль, 3,99 экв.),  $N,N$ -диметилформамид (10 мл) и EDCI (71 мг, 0,46 ммоль, 1,36 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 20$  мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Это приводило к получению 500 мг (масса неочищенного вещества) 196.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-71. Соединение I-71 получали из 196.1 аналогично способу синтеза соединения I-68 (пример 195). Выделяли 27 мг белого твердого вещества с 6% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  388 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 410 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 429 ( $\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2,66 (s, 3H), 2,99 (t,  $J=8,0$ , 2H), 4,07 (t,  $J=7,6$ , 2H), 4,37 (s, 2H), 7,22-7,34 (m, 5H), 7,55 (s, 2H).

Пример 197. Синтез 2-[6-[(2-гидроксиэтокси)карбонил]-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-83).

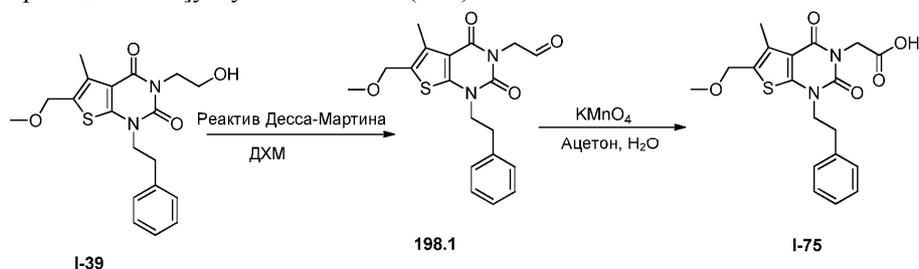


Синтез соединения 197.1. 197.1 получали из 195.1 аналогично способу синтеза I-42 (пример 178). Выделяли 140 мг (85%) белого твердого вещества.

Синтез соединения I-83. Соединение I-83 получали из 197.1 аналогично соединению I-68 (пример 195). Выделяли 35,2 мг белого твердого вещества с 28% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  433 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 455 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 496 ( $\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2,76 (s, 3H), 3,02 (t,  $J=7,6$ , 2H), 3,68 (t,  $J=4,8$ , 2H), 4,14 (t,  $J=7,6$ , 2H), 4,27 (t,  $J=4,8$ , 2H), 4,56 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 5H).

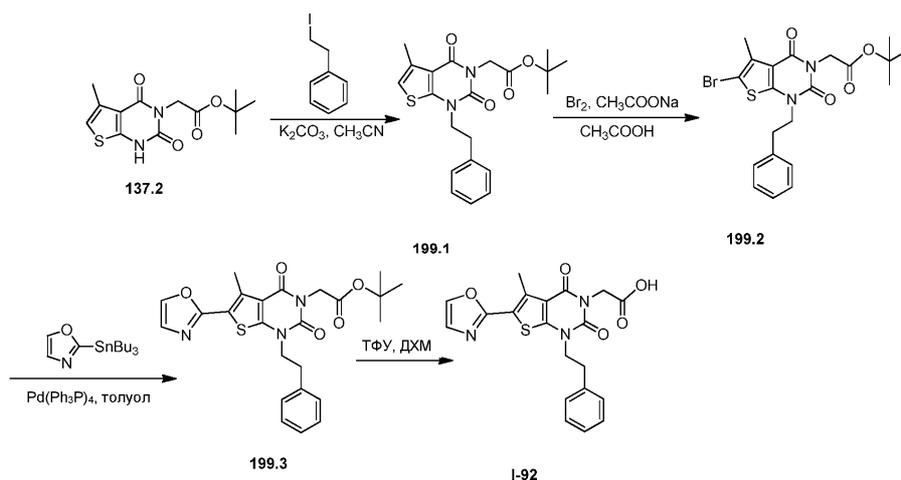
Пример 198. Синтез 2-[6-(метоксиметил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-75).



Соединение I-75 получали из I-39 (пример 179) аналогично способу синтеза соединения I-84 (пример 190). Выделяли 49,5 мг белого твердого вещества с 40% выходом по соединению I-39. МС (ИЭР):  $m/z$  389 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 411 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 452 ( $\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2,35 (s, 3H), 2,99 (t,  $J=7,5$ , 2H), 3,32 (s, 3H), 4,08 (t,  $J=7,2$ , 2H), 4,51 (s, 2H), 7,19-7,32 (m, 5H), 12,94 (s, 1H).

Пример 199. Синтез 2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-92).

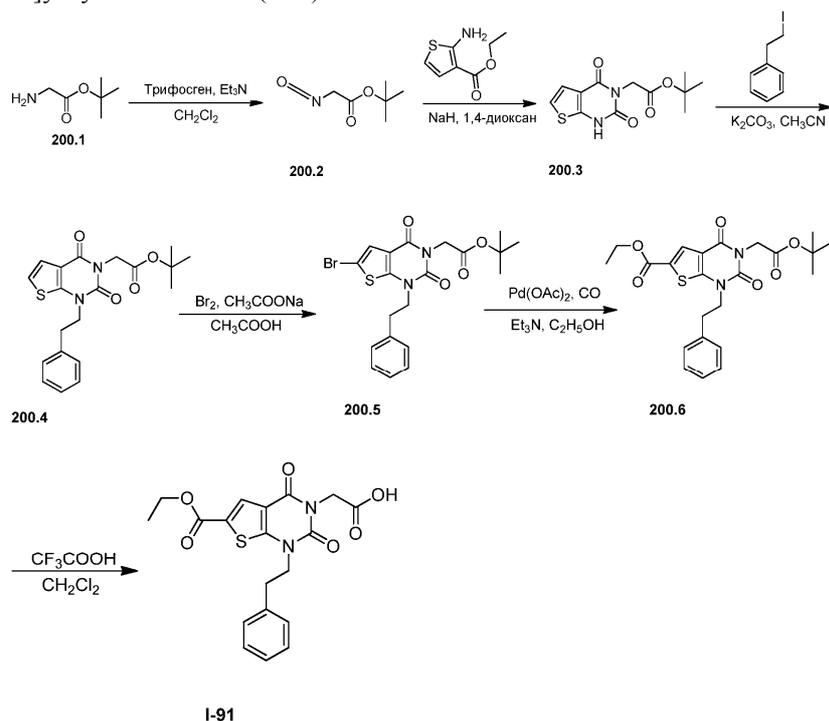


Синтез соединения 199.1. Соединение 199.1 получали из 137.2 аналогично способу синтеза 136.1. Выделяли 0,87 г желтого твердого вещества с 64% выходом.

Синтез соединения 199.2. Соединение 199.2 получали из 199.1 аналогично способу синтеза соединения 137.3. Выделяли 0,56 г белого твердого вещества с 94% выходом.

Синтез соединения I-92. Соединение I-92 получали из 199.2 аналогично соединению I-141 (пример 7). Выделяли 24 мг (52%) белого твердого вещества.

Пример 200. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-91).



Синтез соединения 200.4. Соединение 200.4 получали из 200.1 и этил-2-аминотиофен-3-карбоксилата аналогично способу синтеза 136.1 (примеры 135 и 136). Выделяли 1,1 г желтого твердого вещества с общим 12% выходом.

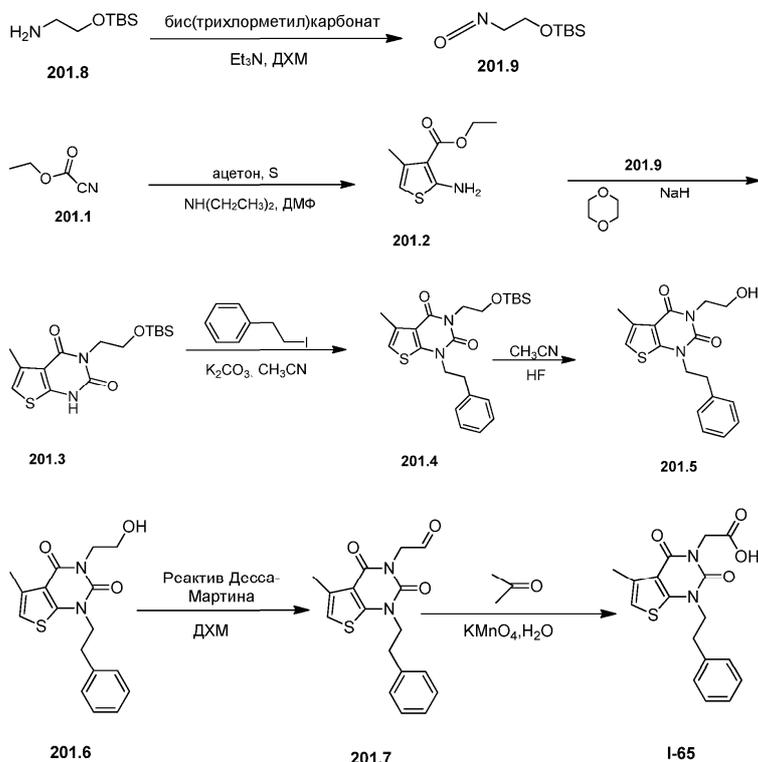
Синтез соединения 200.5. Соединение 200.5 получали из 200.4 в соответствии со способом синтеза 137.3. Выделяли 1,1 г белого твердого вещества с 83% выходом.

Синтез соединения 200.6. В 100 мл реактор, стойкий к давлению (7 атм), помещали  $Pd(OAc)_2$  (100 мг, 0,45 ммоль, 0,41 экв.), 200.5 (500 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.), этанол (50 мл) и триэтиламин (220 мг, 2,17 ммоль, 2,02 экв.). Затем вводили  $CO$  (газ.), поддерживая давление 7 атм. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при  $100^\circ C$ . После охлаждения полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 130 мг (26%) 200.6 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-91. Соединение I-91 получали из 200.6 аналогично способу синтеза соединения 2.5. МС (ИЭР):  $m/z$  403 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 425 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 444 ( $M+H+CH_3CN$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,29 (t, J=6,9, 3H), 3,02 (t, J=7,2, 2H), 4,15 (t, J=7,2, 2H), 4,30 (q, J=6,9, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,18-7,30 (m, 5H), 7,81 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Пример 201. Синтез 2-[2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-65).



Синтез соединения 201.9. Соединение 201.9 получали из (2-аминоэтокси)(трет-бутил)диметилсилана аналогично соединению 169.3. Выделяли 13 г (масса неочищенного вещества) желтой жидкости.

Синтез соединения 201.2. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали этил-2-цианоацетат (22,6 г, 199,80 ммоль, 1,00 экв.), этанол (200 мл), пропан-2-он (11,6 г, 199,73 ммоль, 1,00 экв.), диэтиламин (14,6 г) и S (6,4 г). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C. Отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/ПЭ (1:100-1:20). Это приводило к получению 6,47 г (17%) 201.2 в виде белого твердого вещества.

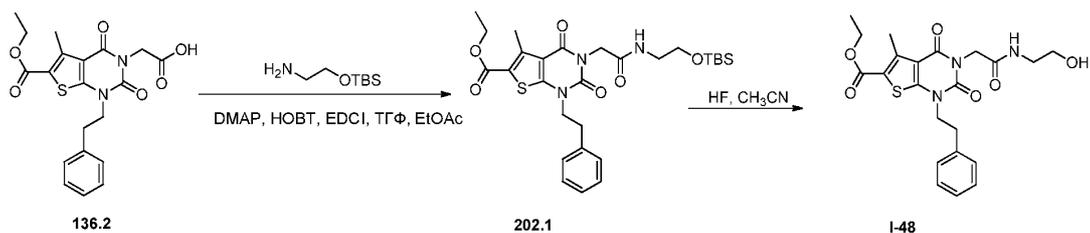
Синтез соединения 201.5. Соединение 201.5 получали из 201.2 аналогично соединению I-34 (пример 169). Выделяли 12,6 мг белого твердого вещества с общим 0,003% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  331.1 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl $_3$ , 400 МГц):  $\delta$  2,37 (s, 3H), 2,96-3,01 (t, 2H), 3,58-3,62 (t, 2H), 3,92-3,96 (t, 2H), 4,04-4,09 (t, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,21-7,32 (m, 5H).

Синтез соединения I-65. Соединение I-65 получали из 201.5 аналогично соединению I-84 (пример 190). Выделяли 30,8 мг белого твердого вещества с 29% выходом по соединению 201.5. МС (ИЭР):  $m/z$  367.1 (M+Na) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl $_3$ , 300 МГц):  $\delta$  2,36 (s, 3H), 2,97-3,02 (t, 2H), 4,06-4,11 (t, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

Пример 202. Синтез этил-3-[[2-(2-гидроксиэтил)карбамоил]метил]-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-48).



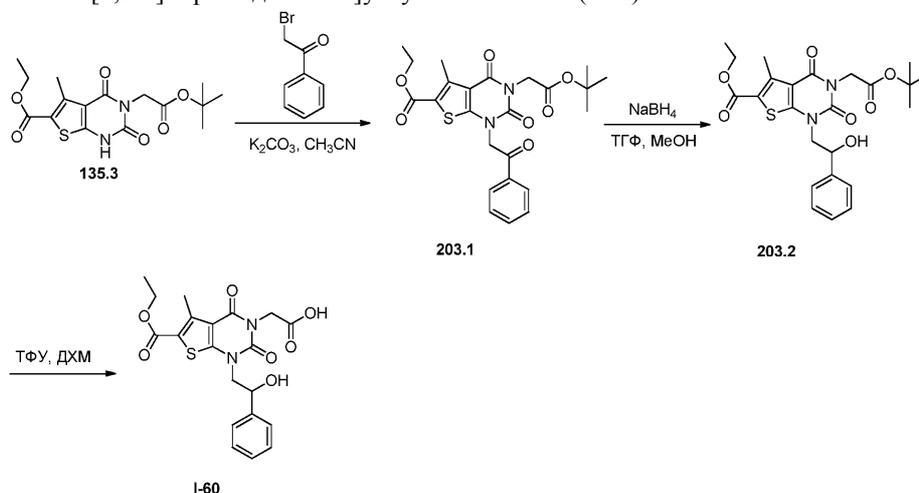
Синтез соединения 202.1. Соединение 202.1 получали из 136.2 и (2-аминоэтокси)(трет-бутил)диметилсилана аналогично 136.3. Выделяли 0,7 г белого твердого вещества с 98% выходом.

Синтез соединения I-48. Соединение I-48 получали из 202.1 аналогично соединению I-20 (пример

160). Выделяли 0,46 г белого твердого вещества с 80% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  460 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 1,38 (t, J=7,2 Гц, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,10 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,37 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,64 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,18 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,34 (q, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H).

Пример 203. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-60).



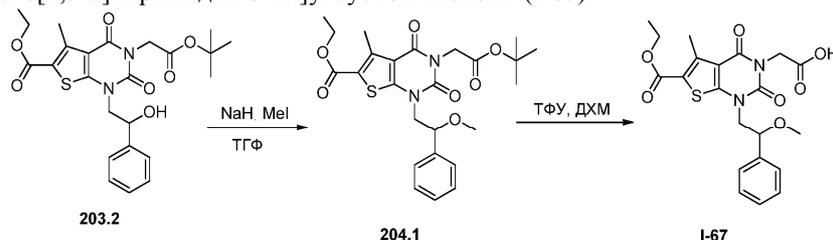
Синтез 203.1. Соединение 203.1 получали из 135.3 и 2-бром-1-фенилэтан-1-она аналогично 136.1. Выделяли 0,34 г светло-желтого твердого вещества с 51% выходом.

Синтез 203.2. В 50-мл круглодонную колбу помещали 203.1 (300 мг, 0,62 ммоль, 1,00 экв.), метанол (5 мл), тетрагидрофуран (5 мл) и NaBH<sub>4</sub> (25 мг, 0,66 ммоль, 1,07 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 5 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 2×5 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Это приводило к получению 160 мг (53%) 203.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-60. Соединение I-60 получали из 203.2 в соответствии со способом синтеза соединения 2.5. Выделяли 20,4 мг белого твердого вещества с 38% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  433 (M+H)<sup>+</sup>, 455 (M+Na)<sup>+</sup>, 496 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,31 (t, J=7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,77-3,85 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 4,29 (q, J=6,9, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,99 (d, J=7,2, 1H), 5,89 (s, 1H), 7,30-7,43 (m, 5H).

Пример 204. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-(2-метокси-2-фенилэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-67).

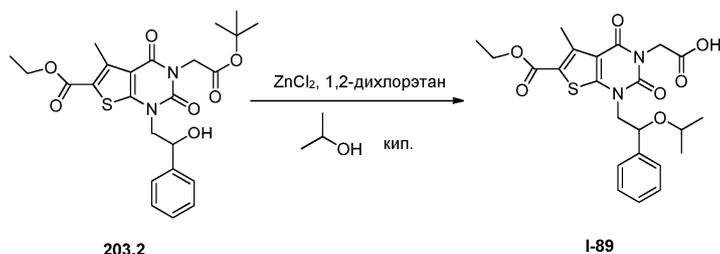


Синтез соединения 204.1. В 50-мл круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 203.2 (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (10 мл). После этого добавляли гидрид натрия (8,2 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C. В полученную смесь добавляли CH<sub>3</sub>I (43,6 мг, 0,31 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 5 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 2×5 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/ПЭ (1:10). Это приводило к получению 70 мг (68%) 204.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-67. Соединение I-67 получали из 204.1 в соответствии со способом синтеза соединения 2.5. Выделяли 30,5 мг белого твердого вещества с 49% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  447 (M+H)<sup>+</sup>, 469 (M+Na)<sup>+</sup>, 469 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,31 (t, J=7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,94-4,15 (m, 2H), 4,30 (q, J=6,6, 2H), 4,56-4,65 (m, 3H), 7,34-7,46 (m, 5H), 12,98 (s, 1H).

Пример 205. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-[2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-89).



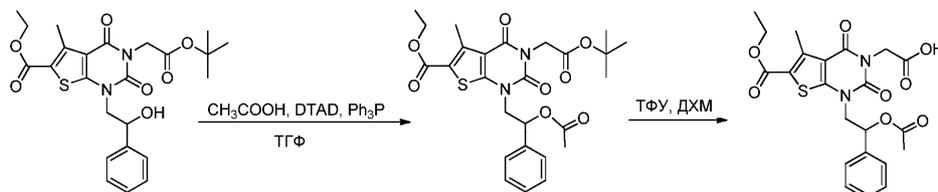
203.2

I-89

В 50-мл круглодонную колбу помещали 203.2 (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), 1,2-дихлорэтан (20 мл),  $ZnCl_2$  (33 мг, 0,24 ммоль, 1,18 экв.) и пропан-2-ол (25 мг, 0,42 ммоль, 2,03 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Неочищенный продукт (110 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU): колонка: SunFirePrep C18, 19×150 мм, 5 мкм; мобильная фаза: вода с 0,05%  $NH_4HCO_3$  и  $CH_3CN$  (от 6,0%  $CH_3CN$  до 49,0% за 19 мин); детектор: 254/220 нм. Очистка приводила к получению 23,8 мг (25%) I-89 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  475 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 497 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 538 ( $M+Na+CH_3CN$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  0,85 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 5H).

Пример 206. Синтез 2-[1-[2-(ацетилокси)-2-фенилэтил]-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-85).



203.2

206.1

I-85

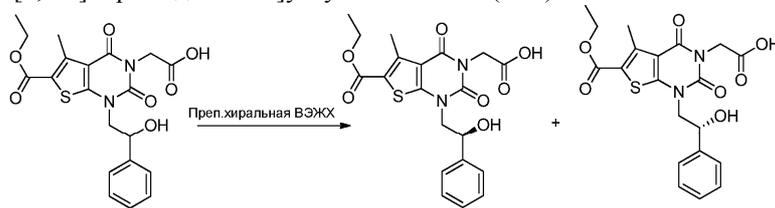
Синтез соединения 206.1. В 10-мл герметичную пробирку, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 203.2 (200 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.), DTAD (188 мг, 0,82 ммоль, 2,00 экв.), тетрагидрофуран (5 мл),  $PPh_3$  (214 мг, 0,82 ммоль, 2,00 экв.) и уксусную кислоту (49 мг, 0,82 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/ПЭ (1:15). Это приводило к получению 76 мг (35%) 206.1 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-85. Соединение I-85 получали из 206.1 аналогично 2.5. Выделяли 23,1 мг (34%) белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  475 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 415 ( $M+H-CH_3COOH$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,40 (t,  $J=7,2$ , 3H), 2,00 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 4,33-4,40 (m, 4H), 4,72 (t,  $J=5,1$ , 2H), 6,25 (t,  $J=7,2$ , 1H), 7,37-7,50 (m, 5H).

Пример 207. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[(2S)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-77) и

Пример 208: 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусная кислота (I-78).



I-60

I-77

I-78

I-60 (120 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC(SFC), 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (0,1% ТФУ) (выдерживали при 20,0% этанола (0,1% ТФУ) в течение 18 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Это приводило к получению 24,6 мг ( $tR=10,1$  мин, 21%) I-77 в виде белого твердого вещества и 15,2 мг (12,5 мин, 13%) I-78 в виде белого твердого вещества.

Данные анализа I-77: МС (ИЭР):  $m/z$  433 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 496 ( $M+Na+CH_3CN$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  1,32 (t,  $J=7,2$ , 3H), 2,77 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,29 (q,  $J=6,9$ , 2H), 4,57 (d,  $J=6,0$ , 2H), 4,99 (t,  $J=4,8$ , 1H), 5,90 (d,  $J=4,4$ , 1H), 7,29-7,44 (m, 5H).

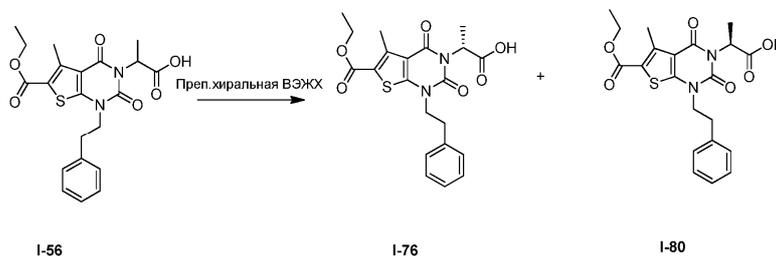
Данные анализа I-78: МС (ИЭР):  $m/z$  433 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 496 ( $M+Na+CH_3CN$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  1,32 (t,  $J=7,2$ , 3H), 2,77 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H),

4,29 (q, J=6,9, 2H), 4,57 (d, J=6,0, 2H), 4,99 (t, J=4,8, 1H), 5,90 (d, J=4,4, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H).

Пример 209. Синтез (2R)-2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-76) и

Пример 210. Синтез (2S)-2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-80).



Энантиомеры I-56 разделяли путем хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (0,1% ДЭА) (выдерживали при 40,0% этанола (0,1% ДЭА) в течение 20 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Это приводило к получению 20 мг (tR = 5,27 мин, 31%) I-76 в виде белого твердого вещества и 20 мг (tR = 10,4 мин, 27%) I-80 в виде белого твердого вещества.

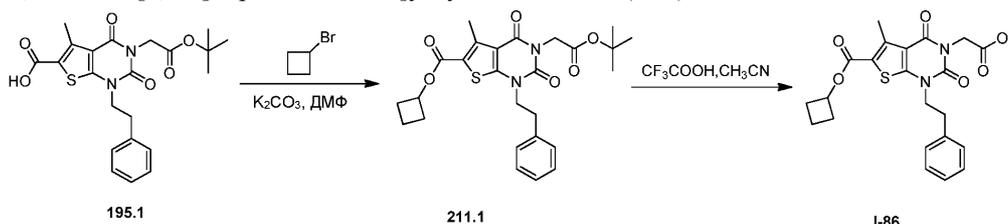
Данные анализа I-76: МС (ИЭР): m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 1,29 (t, J=9,6 Гц, 3H), 1,48 (d, J=10,0 Гц, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,00 (t, J=9,6 Гц, 2H), 4,12 (t, J=10,0 Гц, 2H), 4,28 (q, J=9,6 Гц, 2H), 5,37 (q, 1H), 7,18-7,30 (m, 5H), 12,72 (s, 1H).

Данные анализа I-80: МС (ИЭР): m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 1,29 (t, J=9,6 Гц, 3H), 1,42 (d, J=9,6 Гц, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,98 (t, J=9,6 Гц, 2H), 4,12 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,96 (q, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

Пример 2R. Синтез 2-[6-(циклобутоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-86).

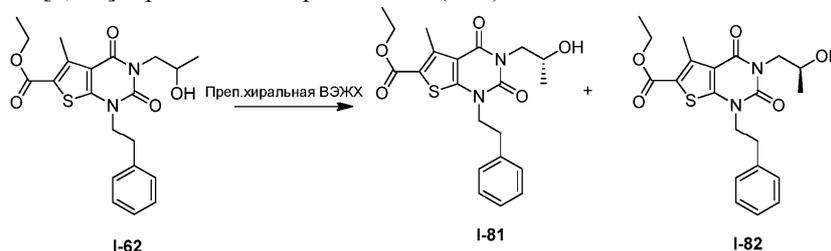


Соединение I-86 получали из 195.1 и бромциклобутана аналогично способу синтеза соединения I-68 (пример 195). Выделяли 93 мг (55%) темно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 443 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 1,69-1,95 (m, 2H), 2,14-2,28 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,08-3,13 (t, 2H), 4,17-4,22 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,12-5,22 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 5H).

Пример 212. Синтез этил-3-[(2R)-2-гидроксипропил]-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-81) и

Пример 213. Синтез этил-3-[(2S)-2-гидроксипропил]-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-82).



Энантиомеры I-62 (250 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IB, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (выдерживали при 5,0% этанола в течение 12 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Это приводило к получению 100 мг (tR = 15,2 мин, 80%) I-81 в виде белого твердого вещества и 100 мг (tR = 17,6 мин, 80%) I-82 в виде белого твердого вещества.

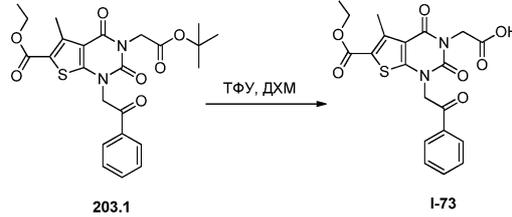
Данные анализа I-81: МС (ИЭР): m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,03 (d, J=5,2 Гц, 3H), 1,30 (t, J=6,8 Гц, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (m, J=7,2 Гц, 2H), 3,70 (q, 1H), 3,95 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,12 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,28 (m, J=7,2 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

Данные анализа I-82: МС (ИЭР): m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  1,03 (d,  $J=5,2$  Гц, 3H), 1,30 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,70 (q, 1H), 3,95 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,12 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,28 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

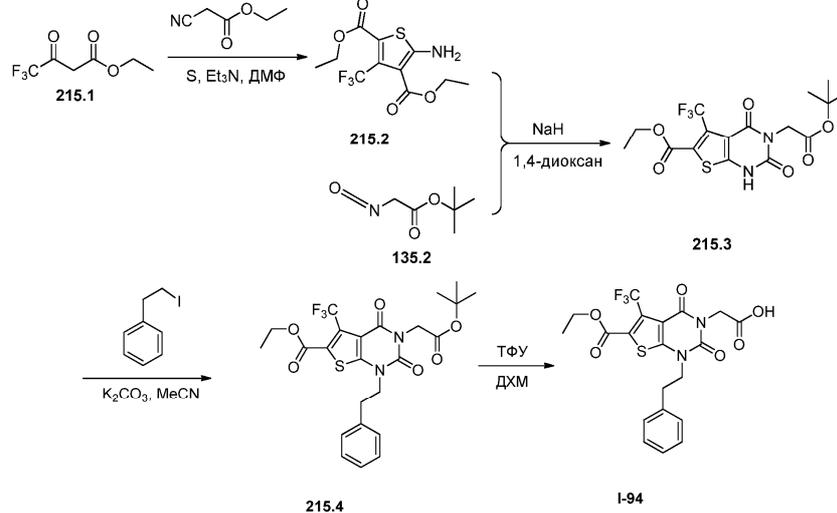
Пример 214. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-73).



Соединение I-73 получали из 203.1 аналогично способу синтеза 2.5. Выделяли 69,2 мг (78%) белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  431 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,26 (t,  $J=7,2$ , 3H), 2,80 (s, 3H), 4,26 (q,  $J=7,2$ , 2H), 4,57 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,63 (t,  $J=7,6$ , 2H), 7,78 (t,  $J=7,6$ , 1H), 8,12 (d,  $J=7,6$ , 2H).

Пример 215. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-5-(трифторметил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-94).

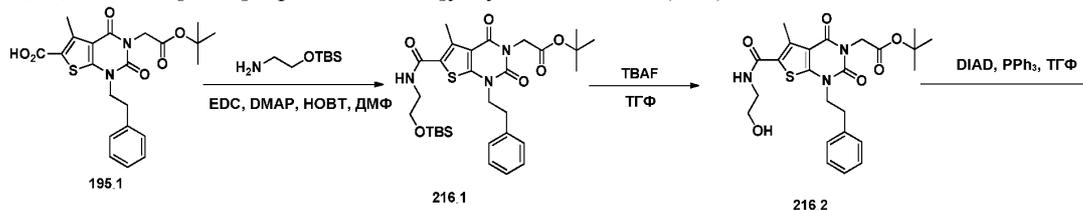


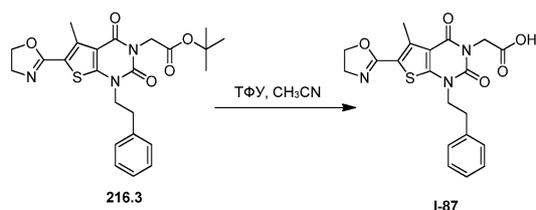
Синтез соединения 215.2. В 1-л 3-горлую круглодонную колбу помещали S (8,84 г, 276,25 ммоль, 1,00 экв.), этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (50,8 г, 275,92 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (300 мл) и этил-2-цианоацетат (31,2 г, 275,83 ммоль, 1,00 экв.). После этого по каплям добавляли триэтиламин (28 г, 276,71 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор оставляли для прохождения взаимодействия при перемешивании еще на 1 день, поддерживая температуру 40°C на масляной бане. Затем реакцию гасили путем добавления 500 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×500 мл диэтилового эфира, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:12). Это приводило к получению 5,8 г (7%) 215.2 в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения I-94. Соединение I-94 получали из 215.2 и 135.2 аналогично способу синтеза соединения 136.2. Выделяли 0,4 г белого твердого вещества с 53% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  471 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,30 (t,  $J=6,8$ , 3H), 3,02 (t,  $J=7,2$ , 2H), 4,17 (t,  $J=7,2$ , 2H), 4,34 (t,  $J=7,2$ , 2H), 4,58 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 5H), 13,11 (s, 1H).

Пример 216. Синтез 2-[6-(4,5-дигидро-1,3-оксазол-2-ил)-5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-87).





Синтез соединения 216.1. Соединение 216.1 получали из 195.1 аналогично соединению 136.3. Выделяли 600 мг (89%) белого твердого вещества.

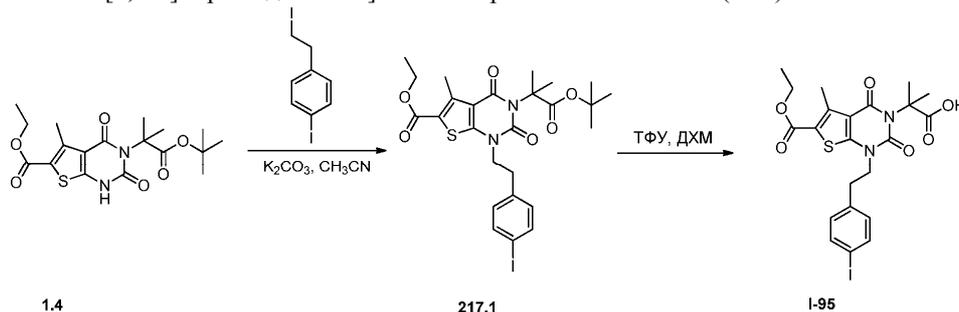
Синтез соединения 216.2. В 50-мл круглодонную колбу помещали 216.1 (600 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), оксолан (10 мл) и TBAF (300 мг, 1,15 ммоль, 1,15 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/ПЭ (1:5). Очистка приводила к получению 205 мг (42%) 216.2 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 216.3. В 10-мл круглодонную колбу помещали 216.2 (100 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.), DIAD (94 мг, 0,46 ммоль, 1,99 экв.), PPh<sub>3</sub> (107 мг, 0,41 ммоль, 2,00 экв.) и тетрагидрофуран (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Очистка приводила к получению 70 мг (73%) 216.3 в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения I-87. Соединение I-87 получали из 216.3 аналогично способу синтеза 2.5. Выделяли 2,8 мг (9%) I-87 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  414 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,76 (s, 1H), 3,11 (t, J=8,0, 2H), 3,99 (t, J=9,6, 2H), 4,17 (t, J=7,6, 2H), 4,49 (t, J=9,6, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,22-7,30 (m, 5H).

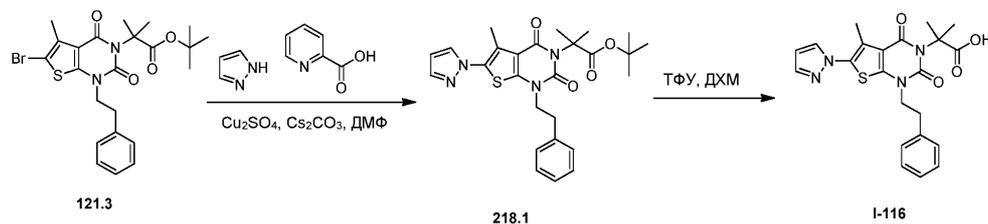
Пример 217. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[2-(4-йодфенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-95).



Синтез соединения I-95. Соединение I-95 получали из 1.4 и 1-йод-4-(2-йодэтил)бензола аналогично способу синтеза 136.2. МС (ИЭР):  $m/z$  571 (M+H)<sup>+</sup>, 612 (M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ 1,32 (t, J=7,2, 3H), 1,67 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,98 (t, J=7,2, 2H), 4,05 (t, J=7,2, 2H), 4,28 (q, J=7,2, 2H), 7,01 (d, J=8,4, 2H), 7,62 (d, J=8,0, 2H).

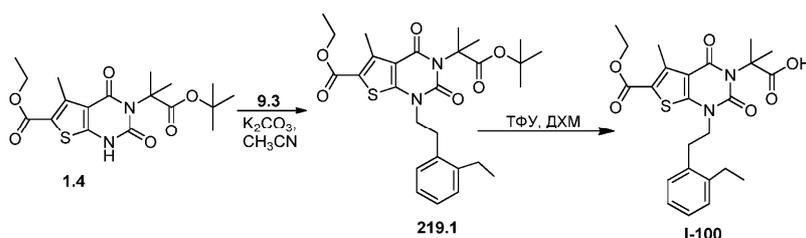
Пример 218. Синтез 2-метил-2-[5-метил-2,4-диоксо-1-(2-фенилэтил)-6-(1H-пиразол-1-ил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]пропановой кислоты (I-116).



Соединение I-116 получали из 121.3 и пиразола аналогично соединению I-157. Выделяли 150 мг белого твердого вещества с общим 30% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  439 (M+H)<sup>+</sup>, 480 (M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,62 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,95 (t, J=7,2, 2H), 4,00 (t, J=7,2, 2H), 6,52 (t, J=2,1, 1H), 7,15-7,28 (m, 5H), 7,73 (d, J=2,1, 1H), 8,10 (d, J=2,4, 1H), 12,40 (s, 1H).

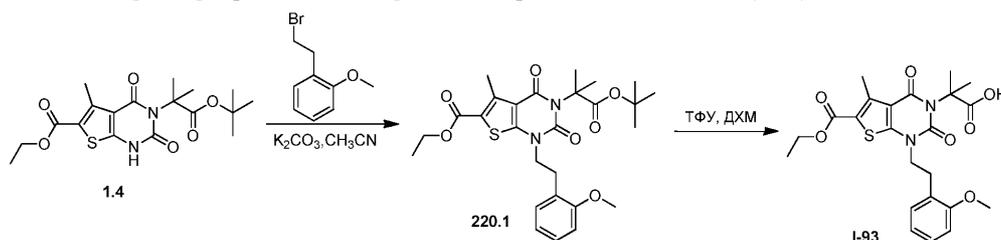
Пример 219. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[2-(2-этилфенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-100).



Соединение I-100 получали из 1.4 и 9.3 аналогично способу синтеза 136.2. Выделяли 0,041 г белого твердого вещества с общим 59% выходом по соединению 1.4. МС (ИЭР):  $m/z$  473 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,25 (t, J=7,5, 3H), 1,36 (t, J=7,5, 3H), 1,25 (s, 6H), 2,76 (q, J=7,5, 5H), 3,12 (t, J=7,5, 2H), 4,10 (t, J=7,5, 2H), 4,32 (q, J=7,2, 3H), 7,08-7,20 (m, 4H).

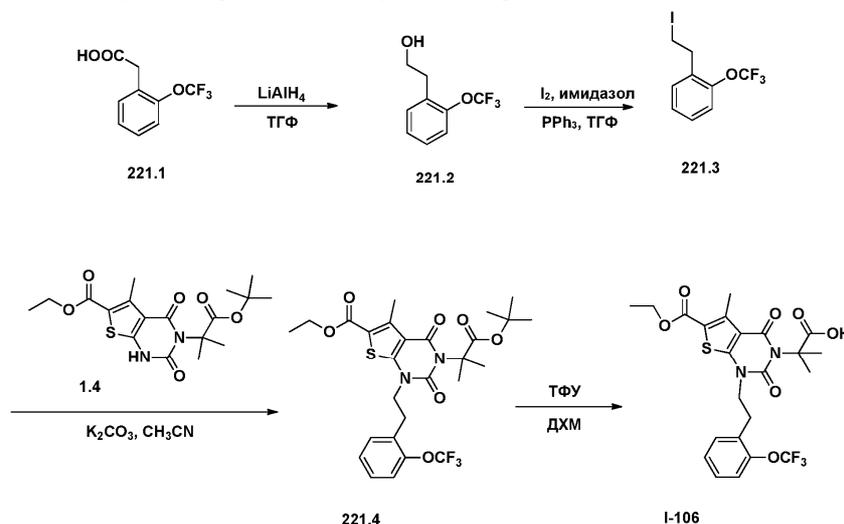
Пример 220. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[2-(2-метоксифенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-93).



Соединение I-93 получали из 1.4 и коммерчески доступного 1-(2-бромэтил)-2-метоксибензола аналогично способу синтеза 136.2. МС (ИЭР):  $m/z$  475 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>, 400 МГц):  $\delta$  1,29-1,32 (t, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,96-2,95 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,03-4,07 (t, 2H), 4,25-4,30 (q, 2H), 6,84-6,87 (t, 1H), 6,91-6,93 (d, 1H), 7,12-7,14 (d, 1H), 7,19-7,23 (t, 1H).

Пример 221. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-[2-[2-(трифторметокси)фенил]этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-106).



Синтез соединения 221.2. В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-[2-(трифторметокси)фенил]уксусную кислоту (1 г, 4,54 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (30 мл) и алюмогидрид лития (173 мг, 4,55 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 40 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). Это приводило к получению 300 мг (32%) 221.2 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

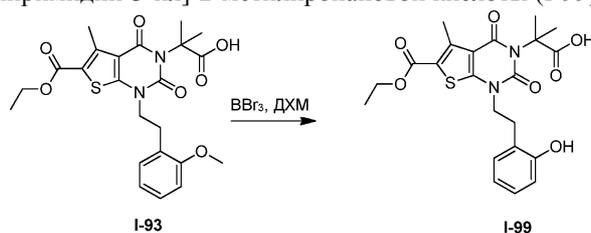
Синтез соединения 221.3. 221.3 получали из 221.2 аналогично способу синтеза соединения 9.3. Выделяли 300 мг бесцветной маслянистой жидкости с 65% выходом.

Синтез соединения I-106. Соединение I-106 получали из 221.3 и 1.4 аналогично способу синтеза 136.2. Выделяли 80 мг (общий 60% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  528.8 (M+H)<sup>+</sup>, 591.8 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,26 (t, 3H), 1,56 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,26

(q, 2H), 7,24-7,40 (m, 4H).

Пример 222. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[2-(2-гидроксифенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-99).

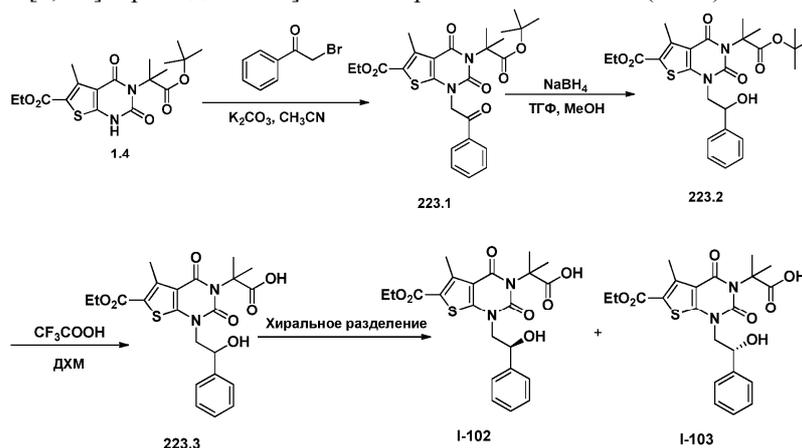


В 10-мл круглодонную колбу помещали I-93 (50 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.), VBr<sub>3</sub> (105 мг) и дихлорметан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 2 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×5 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/гексан (1:2). Это приводило к получению 4,6 мг (9%) I-99 в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС (ИЭР): m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 1,29-1,37 (t, 3H), 1,77 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,04-3,09 (t, 2H), 4,13-4,17 (t, 2H), 4,26-4,33 (q, 2H), 6,68-6,72 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 2H).

Пример 223. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[(2S)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-102) и

Пример 224. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[(2S)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-103).



Синтез соединения 223.3. Соединение 223.3 получали из 1.4 и 2-бром-1-фенилэтан-1-она аналогично способу синтеза 1-60 (пример 203). Выделяли 140 мг белого твердого вещества с общим 60% выходом по соединению 1.4.

Синтез соединений I-102 и I-103. Энантиомеры 223.3 (140 мг) выделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC(SFC), 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТФУ) и этанол (выдерживали при 10,0% этанола в течение 16 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Это приводило к получению 15,9 мг (11%) I-102 в виде белого твердого вещества и 15,2 мг (11%) I-103 в виде белого твердого вещества.

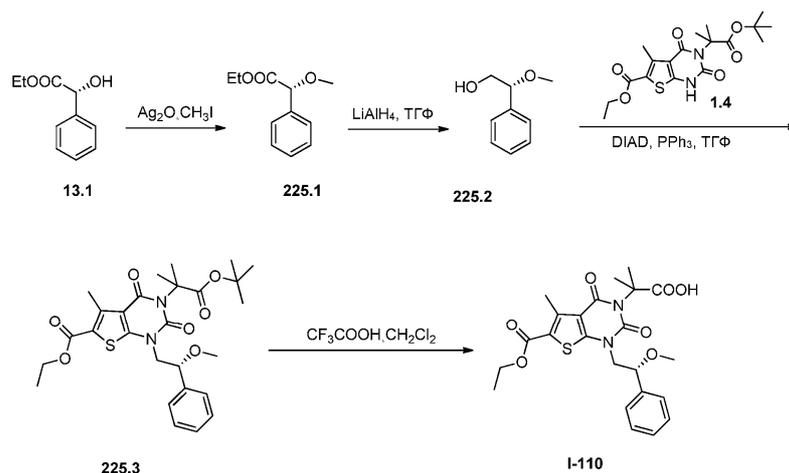
Данные анализа I-102: МС (ИЭР): m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (t, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,98 (q, 1H), 5,88 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 12,3 (s, 1H).

Данные анализа I-103: МС (ИЭР): m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (t, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,88 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 12,3 (шир.s, 1H).

Пример 225. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[(2R)-2-метокси-2-фенилэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-110).



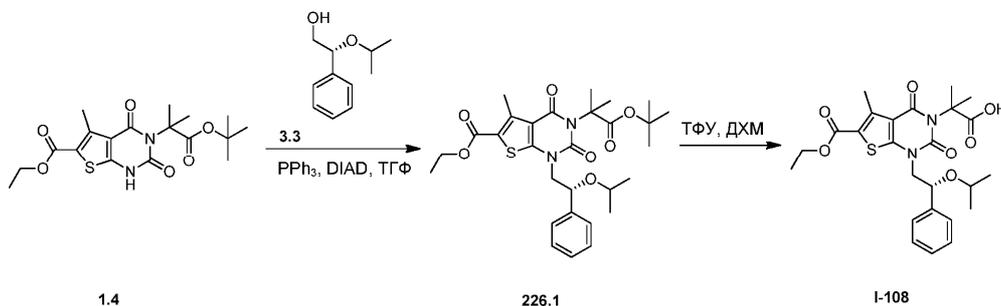
Синтез соединения 225.1. 225.1 получали из 13.1 аналогично способу синтеза 13.2. Выделяли 1,26 г (22%) бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения 225.2. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали тетрагидрофуран (50 мл) и 225.1 (1,26 г, 6,49 ммоль, 1,00 экв.). После этого по частям добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (247 мг, 6,51 ммоль, 1,00 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $0^\circ\text{C}$ . Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/гексан (1:5). Это приводило к получению 610 мг (62%) 225.2 в бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-110. Соединение I-110 получали из 225.2 аналогично способу синтеза 2.5. Выделяли 70 мг (78%) белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  475 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  1,34 (m, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,37 (m, 5H).

Пример 226. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-108).

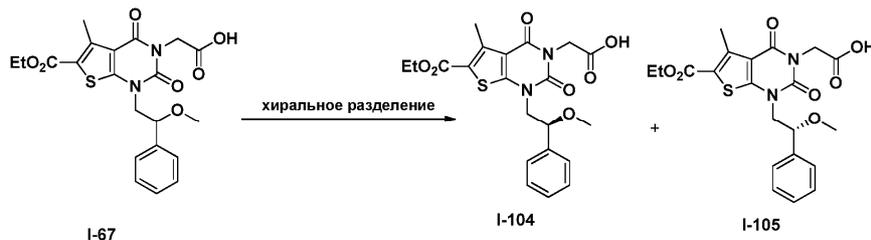


Соединение I-108 получали из 1.4 и 3.3 аналогично способу синтеза 2.5. Выделяли 51,6 мг (общий 22% выход) белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  503 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  0,85 (d, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,25-1,33 (t, 3H), 1,67-1,71 (d, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 4,27-4,34 (m, 2H), 4,80-4,82 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,41-7,42 (d, 4H), 12,45 (s, 1H).

Пример 227. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[(2S)-2-метокси-2-фенилэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-104) и

Пример 228. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[(2S)-2-метокси-2-фенилэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-105).



Синтез соединений I-104 и I-105. Энантиомеры I-67 выделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC(SFC),  $2 \times 25$  см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны (0,1% ТФУ) и этанол (выдерживали при 30,0% этанола в течение 15 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Это приводило к получению 4,4 мг I-104 в виде белого твердого вещества ( $t_R = 11,52$  мин) и

3,7 мг I-105 в виде белого твердого вещества ( $t_R = 14,07$  мин).

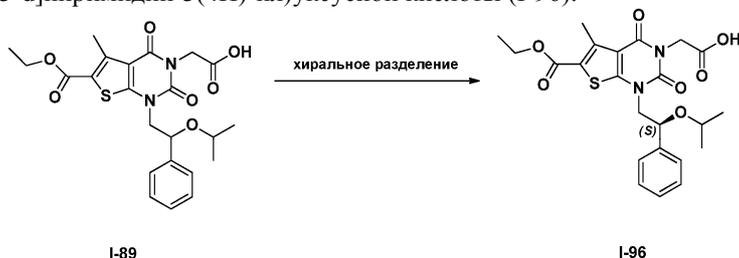
Данные анализа I-104: МС (ИЭР):  $m/z$  446,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 509,8 ( $M+Na+CH_3CN$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,39 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,70 (m, 3H), 7,33-7,46 (m, 5H).

Данные анализа I-105: МС (ИЭР):  $m/z$  446,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 509,8 ( $M+Na+CH_3CN$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,39 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,70 (m, 3H), 7,33-7,46 (m, 5H).

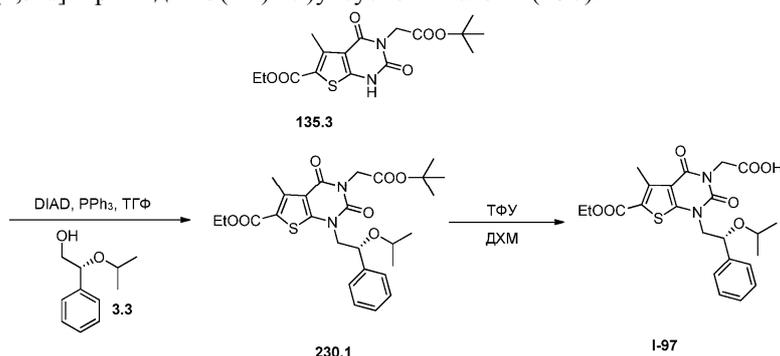
Пример 229. Синтез (S)-2-(6-(этоксикарбонил)-1-(2-изопропокси-2-фенилэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)уксусной кислоты (I-96).



(S)-энантиомер I-89 выделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC(SFC), 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и этанол (0,1% ДЭА) (выдерживали при 10,0% этанола (0,1% ДЭА) в течение 25 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Получали 1,7 мг ( $t_R = 14,9$  мин, 9%) продукта в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  475 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 497 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 538 ( $M+Na+CH_3CN$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0,98 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 1,42 (t, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H).

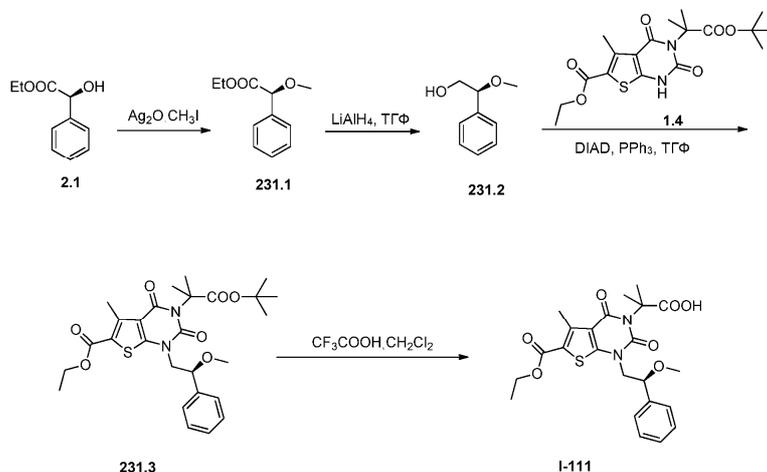
Пример 230. Синтез (R)-2-(6-(этоксикарбонил)-1-(2-изопропокси-2-фенилэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)уксусной кислоты (I-97).



Соединение I-97 получали из 135.3 и 3.3 аналогично способу синтеза соединения 2.5. Выделяли 180 мг белого твердого вещества ( $t_R = 17,8$  мин) с общим 21% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 475.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц):  $\delta$  0,90 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,97 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

Пример 231: 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[(2S)-2-метокси-2-фенилэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановая кислота (I-111).

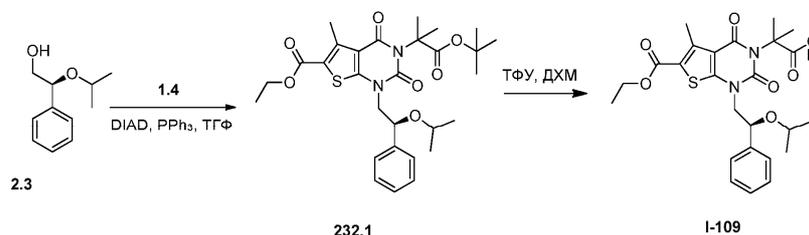


Соединение I-111 получали из 2.1 и 1.4 аналогично способу синтеза соединения I-110 (пример 225).

Выделяли 65 мг белого твердого вещества с 11% выходом по соединению 2.1. МС (ИЭР):  $m/z$  475 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 1,34 (t, 3H), 2,00 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,34 (m, 5H).

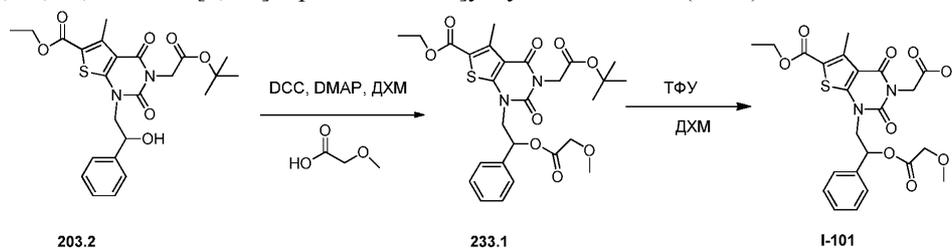
Пример 232. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-1-[(2S)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-109).



Соединение I-109 получали из 2.3 и 1.4 аналогично способу синтеза 2.5. Выделяли 11,3 мг белого твердого вещества с общим 10% выходом по соединению 1.4. МС (ИЭР):  $m/z$  503 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 0,97-1,04 (m, 6H), 1,37-1,41 (t, 3H), 1,79-1,81 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,48-3,51 (m, 1H), 3,82-3,87 (m, 1H), 4,14-4,17 (m, 1H), 4,32-4,38 (m, 2H), 4,87-4,92 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,38-7,42 (t, 2H), 7,45-7,47 (d, 2H).

Пример 233. Синтез 2-[6-(этоксикарбонил)-1-[2-[(2-метоксиацетил)окси]-2-фенилэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]уксусной кислоты (I-101).

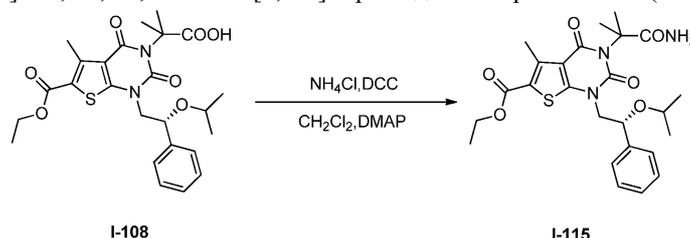


Синтез соединения 233.1. В 50-мл круглодонную колбу помещали 203.2 (200 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.), DCC (101 мг, 0,49 ммоль, 1,20 экв.), 4-диметиламинопиримидин (90 мг, 0,74 ммоль, 1,80 экв.), дихлорметан (10 мл) и 2-метоксиуксусную кислоту (73 мг, 0,81 ммоль, 1,98 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это привело к получению 190 мг (85%) 233.1

Синтез соединения I-101. Соединение I-101 получали из 233.1 аналогично способу синтеза соединения 2.5. Выделяли 60,4 мг (67%) белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  527 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,33 (t, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,91 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,34 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 6,18 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H) 13,05 (шир.s, 1H).

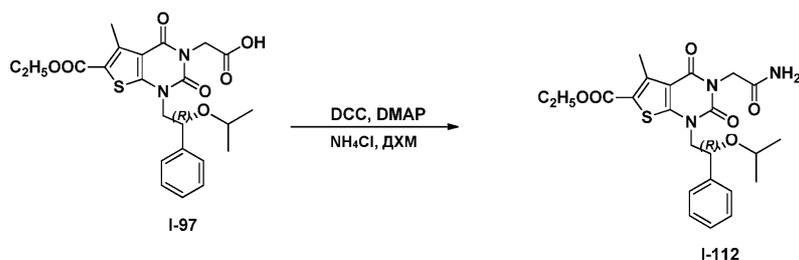
Пример 234. Синтез этил-3-(1-карбамоил-1-метилэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-115).



Соединение I-115 получали из I-108 (пример 226) и хлорида аммония аналогично способу синтеза I-121 (пример 4). Выделяли 0,059 г (42%) белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  524 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 0,90 (m, 6H), 1,26 (t, 3H), 1,63 (d, J=8,1 Гц, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,23 (m, 5H).

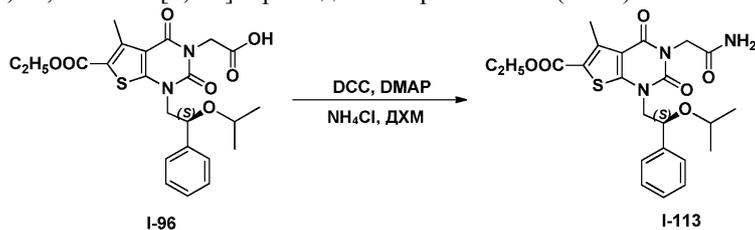
Пример 235. Синтез этил-3-(карбамоилметил)-5-метил-2,4-диоксо-1-[(2R)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-112).



Соединение I-112 получали из I-97 (пример 230) и хлорида аммония аналогично способу синтеза I-121 (пример 4). Выделяли 53,7 мг (41%) белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  474 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0,97 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,32 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

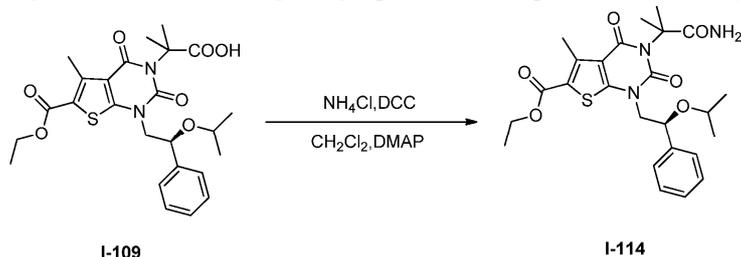
Пример 236. Синтез этил-3-(карбаомилметил)-5-метил-2,4-диоксо-1-[(2S)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-113).



Соединение I-113 получали из I-96 (пример 229) и хлорида аммония аналогично способу синтеза I-121 (пример 4). МС (ИЭР):  $m/z$  474 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0,97 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,32 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

Пример 237. Синтез этил-3-(1-карбаомил-1-метилэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1-[(2S)-2-фенил-2-(пропан-2-илокси)этил]-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (I-114).



Соединение I-114 получали из I-109 (пример 232) и хлорида аммония аналогично способу синтеза I-121 (пример 4). Выделяли 0,064 г (64%) белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  524 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц):  $\delta$  0,89 (m, 6H), 1,26 (q, 3H), 1,62 (d, J=8,7 Гц, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,35 (m, 5H).

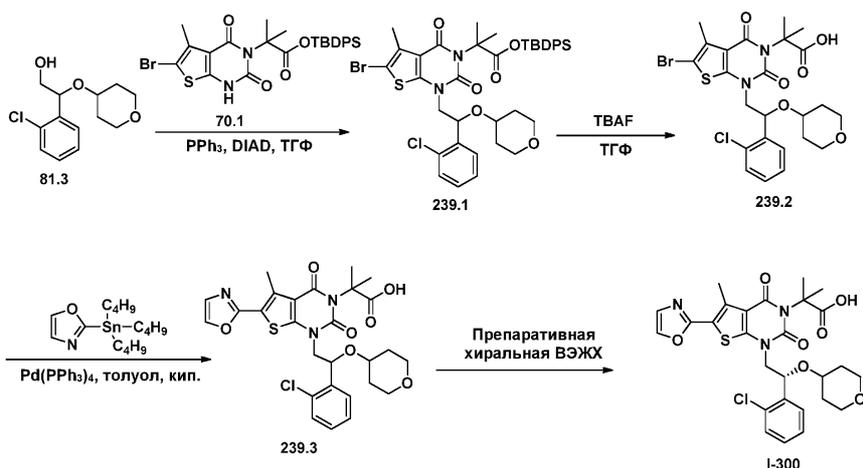
Пример 238. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гидроxicиклогексил)окси]-2-фенилэтил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-165).



(R)-энантиомер соединения 46.2 (30 мг) выделяли путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (50 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 6,0% CH<sub>3</sub>CN до 50,0% за 14 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Получали 11,1 мг I-165 (tR = 8,82) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  554 (M+H)<sup>+</sup>, 576 (M+Na)<sup>+</sup>, 617 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,29-1,38 (m, 6H), 1,44-1,64 (m, 2H), 1,75 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 6H), 7,94 (s, 1H).

Пример 239. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-хлорфенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-300).



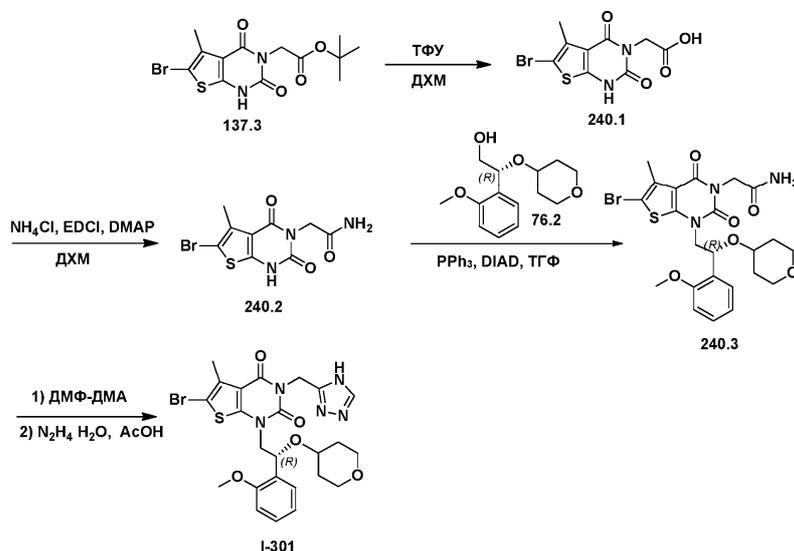
Синтез соединения 239.2. Соединение 239.2 получали из 70.1 и 81.3 аналогично I-264 (пример 96). Выделяли 180 мг бесцветной маслянистой жидкости с 36% выходом по соединению 70.1.

Синтез соединения 239.3. Соединение 239.3 получали из 239.2 аналогично способу синтеза I-120 (пример 2). Выделяли 40 мг (23%) бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-300. Неочищенный продукт (41 мг) очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и IPA (выдерживали при 20% IPA в течение 22 мин); детектор: УФ 220/254 нм. Очистка приводила к получению 2,8 мг (7%) соединения I-300 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  574 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=6,0 Гц), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7,29 (s, 1H), 5,49 (q, 1H, J=5,1 Гц), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Пример 240. Синтез 6-бром-1-[(2R)-2-(2-метоксифенил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-3-(4H-1,2,4-триазол-3-илметил)-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4-диона (I-301).



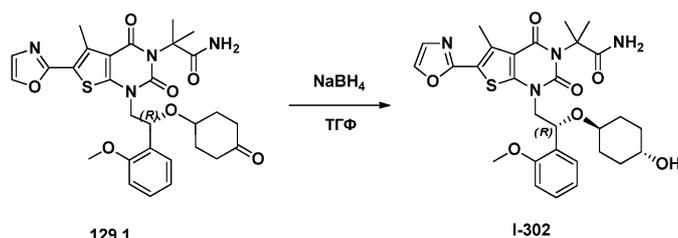
Синтез соединения 240.1. Соединение 240.1 получали из 137.3 аналогично способу синтеза 136.2 из 136.1. Выделяли 1,9 г белого твердого вещества с 97% выходом.

Синтез соединения 240.3. Соединение 240.3 получали из 240.1 и 76.2 аналогично способу синтеза I-285 из 141.1 (пример 141). Выделяли 106 мг белого твердого вещества с общим 6% выходом.

Синтез соединения I-301. Соединение I-301 получали из 240.3 аналогично способу синтеза I-289 из I-285 (пример 145). Выделяли 40 мг белого твердого вещества с 43% выходом. МС (ИЭР):  $m/z$  576 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 13,81 (1H, шир.s), 8,42 (1H, s), 7,49-7,46 (m, dd, J<sub>1</sub> = 7,2 Гц, J<sub>2</sub> = 1,5 Гц), 7,31 (m, 1H), 7,05-6,98 (2H, m), 5,23-5,16 (3H, m), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,77-3,75 (4H, m), 3,53-3,48 (2H, m), 3,29-3,24 (2H, m), 2,36 (3H, s), 1,59 (2H, m), 1,28-1,15 (2H, m).

Пример 241. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гидроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифенил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамида (I-302).



Соединение I-302 получали из 129.1 аналогично способу синтеза I-279 из 129.1. Целевой энантиомер выделяли путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters): колонка: HPrepC-012(T) Xbridge Prep Phenyl 5 мкм, 19×150 мм; мобильная фаза: вода (50 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и CH<sub>3</sub>CN (от 30,0% CH<sub>3</sub>CN до 70,0% за 15 мин); детектор: 254/220 нм. Это приводило к получению 17,4 мг (3%) I-302 (9,34 мин) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 605 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,02-1,08 (m, 4H), 1,21 (m, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,66 (d, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 5,28 (t, 1H), 6,79-7,28 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

Пример 242. Синтез (S)-2-(1-(2-(2-(цианометил)фенил)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропановой кислоты (I-303).

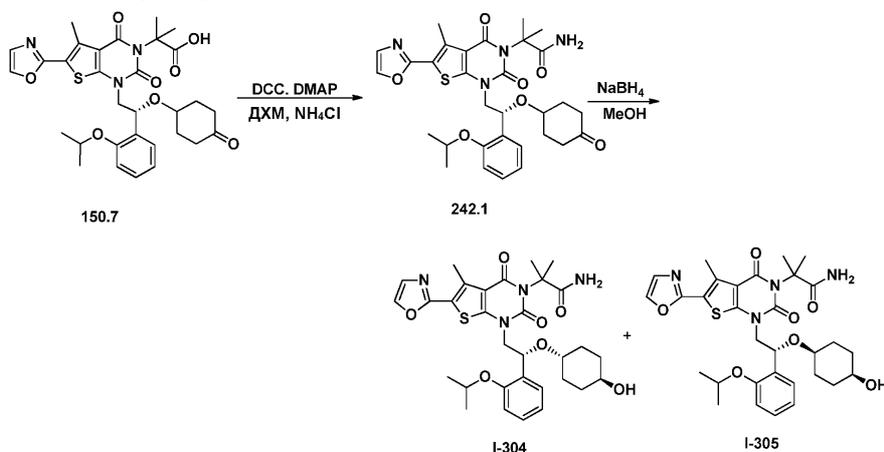


S-энантиомер 154.7 выделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC-3; мобильная фаза: гексаны (0,1% AcOH):IPA = 70:30; детектор: УФ 254 нм; время удерживания: 23,375 мин. Получали 11,4 мг (белое твердое вещество) целевого продукта. МС (ИЭР): m/z 579 (M+H)<sup>+</sup>, 601 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,41 (шир. s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49-7,42 (m, 4H), 5,12 (d, 1H), 4,31-4,16 (m, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 8H), 1,33-1,21 (m, 2H).

Пример 243. Синтез 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)окси)-2-(2-изопропоксифенил)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропанамид (I-304) и

Пример 244. Синтез 2-(1-((R)-2-(((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)окси)-2-(2-изопропоксифенил)этил)-5-метил-6-(оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(4H)-ил)-2-метилпропанамид (I-305).



Синтез соединения 242.1. Соединение 242.1 получали из 150.7 аналогично I-121 (пример 4). Выделяли 1,6 г (84%) белого твердого вещества.

Синтез соединений I-304 и I-305. В 50-мл круглодонную колбу помещали 242.1 (1,6 г, 2,63 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (20 мл). После этого добавляли NaBH<sub>4</sub> (208 мг, 5,50 ммоль, 2,09 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем тонкослойной хроматографии с мобильной фазой дихлор-

метан/MeOH/НОAc (30:1:0,15). Это приводило к получению 86,4 мг (5%) I-304 в виде белого твердого вещества и 270 мг (17%) I-305 в виде белого твердого вещества.

Данные анализа I-304: МС (ИЭР):  $m/z$  633 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,15-1,39 (m, 10H), 1,69-1,80 (m, 10H), 2,82 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 5,42 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

Данные анализа I-305: МС (ИЭР):  $m/z$  633 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,31-1,49 (m, 12H), 1,70-1,83 (m, 8H), 2,82 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 4,02-4,22 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,43 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).

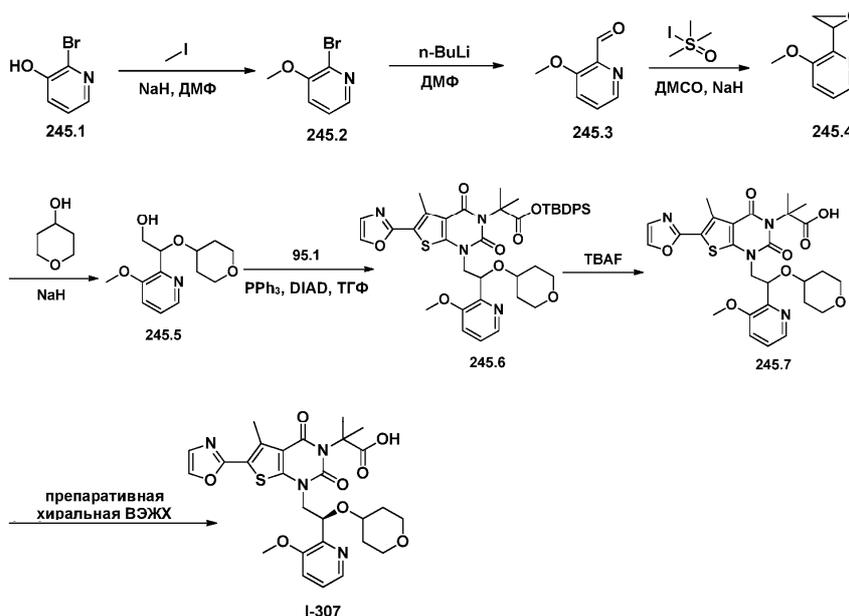
Пример 244. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гидроксициклогексил)окси]-2-[2-(пропан-2-илокси)фенил]этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропанамида (I-306).



Соединение I-306 получали из I-282 аналогично способу синтеза I-121 (пример 4). МС (ИЭР):  $m/z$  575 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,12-1,30 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 8H), 2,43-2,51 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,33-3,49 (m, 2H), 3,51-3,53 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 5,10-5,13 (m, 1H), 6,80 (шир.s, 1H), 7,20 (шир.s, 1H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

Пример 245. Синтез 2-[1-[(2R)-2-(3-метоксипиримидин-2-ил)-2-(оксан-4-илокси)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-307).



Синтез соединения 245.4. Соединение 245.4 получали из 245.1 аналогично способу синтеза 149.4 из 149.1. Выделяли 500 мг желтой маслянистой жидкости с общим 5% выходом.

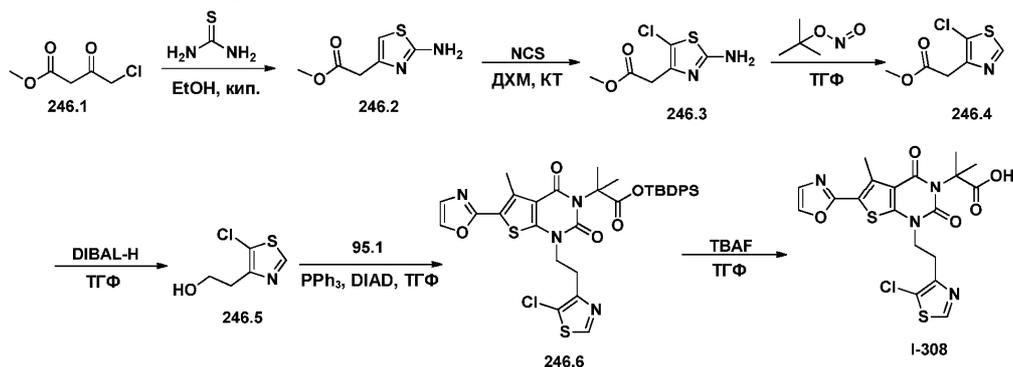
Синтез соединения 245.5. Соединение 245.5 получали из 245.4 аналогично способу синтеза 73.2 из 73.1. Выделяли 200 мг (24%) бесцветной маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-307. Соединение I-307 получали из 245.4 аналогично способу синтеза соединения I-265 (пример 97). Очистка: I-307 (20 мг) выделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; мобильная фаза: гексаны и EtOH (0,1% НАС) (выдерживали при 30,0% EtOH (0,1% НАС) в течение 13 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Выделяли 2,4 мг I-307 (время удерживания 10,9 мин) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР):  $m/z$  571 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 593 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,33-1,48 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 8H), 2,67 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 6H), 4,32 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,09 (m, 1H).

Пример 246. Синтез 2-[1-[2-(5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)этил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2,4-диоксо-

1H,2H,3H,4H-тиено[2,3-d]пиримидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (I-308).



Синтез 246.2. В 1000-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали метил-4-хлор-3-оксобутаноат (28 г, 185,97 ммоль, 1,00 экв.), тиомочевину (15,2 г, 199,68 ммоль, 1,07 экв.) и этанол (400 мл, 46,69 экв.). Полученный раствор нагревали до температуры обратной конденсации в течение 4 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Получали 20 г (62%) 246.2 в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез 246.3. В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 246.2 (10 г, 58,07 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (40 мл). После этого по каплям добавляли NCS (7,76 г, 58,11 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 1 г (масса неочищенного вещества) 246.3 в виде желтого твердого вещества.

Синтез 246.4. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 246.3 (1 г, 4,84 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (40 мл) и трет-бутилнитрит (8,98 г, 87,08 ммоль, 18,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Очистка приводила к получению 200 мг (22%) 246.4 в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез 246.5. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 246.4 (200 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (50 мл). После этого по каплям добавляли DIBAL-H (5 мл, 25% в толуоле) при перемешивании при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата, объединяли органические слои. Остаток наносили в колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Очистка приводила к получению 40 мг (23%) 246.5 в виде желтой маслянистой жидкости.

Синтез соединения I-308. Соединение I-308 получали из 246.5 и 95.1 аналогично способу синтеза соединения I-264 (пример 96). Выделяли 11,2 мг (14% из 95.1) I-308 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 481 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 1,67 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,09-3,13 (t, 2H), 4,14-4,18 (t, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

В конкретных вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению исследуют в качестве ингибиторов АСС при помощи способов, известных в данной области техники, включая перечисленные в Harwood et al. Isozyme-nonspecific TV-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals, J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 37099-37111. В некоторых вариантах реализации проводимые исследования выбраны из исследований ингибирования фермента АСС in vitro, исследований клеточных культур in vitro и исследований эффективности у животных in vivo. В некоторых вариантах реализации результаты исследования соединений согласно настоящему изобретению сравнивают с результатами, полученными для известных ингибиторов АСС или схожих ферментов. В некоторых вариантах реализации ингибитор АСС, который используют для сравнения, представляет собой CP-640186 или сорафен А.

Проводили оценку соединений согласно настоящему изобретению в исследовании ингибирования АСС in vitro, описанном в Harwood, et al., 2003, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Пример 247. Исследование ингибирования ацетил-КоА карбоксилазы (АСС) in vitro.

Далее приведен типовой способ исследования ингибирования АСС in vitro, который можно использовать для определения действия соединений согласно настоящему изобретению в отношении АСС1 или АСС2. Использовали набор для киназного исследования ADP-Glo™ производства Promega. Киназное исследование ADP-Glo™ представляет собой исследование с детектированием сигнала люминесценции АДФ для измерения активности фермента посредством количественной оценки уровня АДФ, вырабатываемого во время ферментной реакции. Исследование проводят за две стадии; на первой после прохож-

дения ферментной реакции для обрыва реакции и разложения оставшегося АТФ добавляют равный объем реагента ADP-Glo™. На второй для одновременного превращения АДФ в АТФ и обеспечения возможности измерения уровня вновь синтезированного АТФ за счет реакции люцифераза/люциферин добавляют реагент для детектирования киназы. Люминесценцию можно связывать с концентрациями АДФ при помощи кривой конверсии АТФ в АДФ. Способ подробно описан ниже. 50 мкл исследуемого соединения (600 мкМ в ДМСО) добавляли в 384-луночный планшет для разбавления. Соединение последовательно разбавляли 1:3 в ДМСО в рядах по 11 лунок. В 384-луночный белый планшет для исследования Optiplate добавляли 0,5 мкл рабочего раствора ACC2. 0,5 мкл разбавленного раствора соединения из каждой колонки, полученного на стадии 2, переносили в планшет для исследования, для каждого ряда использовали 2 повторности. Что касается 2 последних рядов, то в один ряд добавляли 0,5 мкл отрицательного контроля (ДМСО), а в другой ряд - 0,5 мкл положительного контроля (соединение I-97). Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. Для запуска реакции в каждую лунку добавляли 5 мкл рабочего раствора субстрата. Конечные концентрации при реакции ACC2: 5 нМ ACC2, 20 мкМ АТФ, 20 мкМ ацетил-КоА, 12 мМ NaHCO<sub>3</sub>, 0,01% Brij35, 2 мМ ДТТ, 5% ДМСО, концентрации исследуемого соединения: 30 мкМ, 10 мкМ, 3,33 мкМ, 1,11 мкМ, 0,37 мкМ, 0,123 мкМ, 0,0411 мкМ, 0,0137 мкМ, 0,00457 мкМ, 0,00152 мкМ и 0,00051 мкМ. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин. Добавляли 10 мкл реагента ADP glo. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли 20 мкл реагента для детектирования киназы. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем исследовали люминесценцию в относительных световых единицах (ОСЕ) на планшетном анализаторе Perkin Elmer EnVision 2104.

Рассчитывали средние значения данных для каждой концентрации, а также для положительного и отрицательного контроля, вычисляли стандартные отклонения. Ингибирование в процентах рассчитывали по следующей формуле:  $100 \times (\text{средний отрицательный контроль} - \text{соединение}) / (\text{средний отрицательный контроль} - \text{средний положительный контроль})$ . Значение IC<sub>50</sub> для каждого соединения рассчитывали путем подстановки данных в уравнение нелинейной регрессии:  $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{HillSlope}})$ , где X представляет собой логарифм концентрации соединения, а Y представляет собой ингибирование в процентах.

Результаты исследования ингибирования ACC1 и ACC2 in vitro приведены в табл. 2. Номера соединений соответствуют номерам соединений из табл. 1. Соединения, обладающие активностью, обозначенной "AAA", обеспечивали IC<sub>50</sub> ≤ 0,1 мкМ; соединения, обладающие активностью, обозначенной "AA", обеспечивали IC<sub>50</sub> ≤ 1 мкМ; соединения, обладающие активностью, обозначенной "A", обеспечивали IC<sub>50</sub> ≤ 5 мкМ; соединения, обладающие активностью, обозначенной "B", обеспечивали IC<sub>50</sub> 5-20 мкМ; соединения, обладающие активностью, обозначенной "C", обеспечивали IC<sub>50</sub> 20-50 мкМ; а соединения, обладающие активностью, обозначенной "D", обеспечивали IC<sub>50</sub> ≥ 50 мкМ. "НО" означает "не определяли". Кривые ингибирования фермента для соединения I-158 в отношении ACC1 и ACC2 показаны на фиг. 1. Кривые ингибирования фермента для соединения I-181 в отношении ACC1 и ACC2 показаны на фиг. 6.

Таблица 2

Результаты исследования ингибирования ACC1 и ACC2 in vitro

№ соединения	ACC1	ACC2	№ соединения	ACC1	ACC2
I-1	A	B	I-14	A	A
I-2	НО	D	I-15	НО	D
I-3	НО	C	I-16	НО	D
I-4	НО	C	I-17	НО	D
I-5	НО	D	I-18	НО	D
I-6	НО	C	I-19	A	B
I-7	НО	D	I-20	B	A
I-8	НО	B	I-21	НО	D
I-9	НО	D	I-22	НО	D
I-10	НО	D	I-23	НО	C
I-11	НО	D	I-24	НО	D
I-12	НО	D	I-25	НО	D
I-13	A	A	I-26	НО	B

I-27	HO	D
I-28	HO	D
I-29	HO	D
I-30	HO	D
I-31	A	A
I-32	A	A
I-33	B	B
I-34	HO	B
I-35	HO	D
I-36	HO	C
I-37	HO	B
I-38	HO	D
I-39	HO	C
I-40	HO	D
I-41	HO	D
I-42	HO	C
I-43	HO	B
I-44	HO	D
I-45	A	A
I-46	A	A
I-47	HO	D
I-48	HO	B
I-49	HO	D
I-50	HO	D
I-51	HO	D
I-52	D	D
I-53	HO	B
I-54	HO	B
I-55	A	A
I-56	HO	A
I-57	HO	D

I-58	HO	D
I-59	HO	D
I-60	A	A
I-61	A	A
I-62	HO	B
I-63	HO	C
I-64	HO	D
I-65	HO	D
I-66	HO	A
I-67	HO	A
I-68	HO	B
I-69	HO	A
I-70	AA	AA
I-71	HO	D
I-72	HO	D
I-73	HO	C
I-74	HO	B
I-75	HO	B
I-76	HO	A
I-77	HO	B
I-78	HO	A
I-79	HO	B
I-80	HO	A
I-81	HO	B
I-82	HO	B
I-83	HO	A
I-84	HO	D
I-85	HO	A
I-86	HO	B
I-87	HO	A
I-88	HO	D

I-89	AA	AA
I-90	HO	C
I-91	HO	B
I-92	HO	A
I-93	AA	AA
I-94	HO	A
I-95	HO	C
I-96	AAA	B
I-97	AAA	AA
I-98	HO	C
I-99	HO	A
I-100	AAA	AA
I-101	HO	B
I-102	HO	B
I-103	HO	AA
I-104	HO	C
I-105	HO	AA
I-106	HO	A
I-107	HO	A
I-108	AAA	AA
I-109	HO	B
I-110	AA	AA
I-111	HO	B
I-112	AAA	AA
I-113	HO	C
I-114	HO	C
I-115	AA	AA
I-116	HO	A
I-117	HO	A
I-118	HO	C
I-119	AAA	AA

I-120	HO	B
I-121	AA	AA
I-122	HO	AA
I-123	AAA	AA
I-124	HO	B
I-125	HO	B
I-126	HO	C
I-127	HO	C
I-128	HO	C
I-129	HO	B
I-130	AAA	AA
I-131	AA	AA
I-132	HO	C
I-133	AAA	AA
I-134	AA	AA
I-135	AAA	AA
I-136	HO	A
I-137	HO	AA
I-138	HO	B
I-139	AA	AA
I-140	AAA	AA
I-141	HO	A
I-142	HO	AA
I-143	AA	AA
I-144	HO	B
I-145	AAA	AA
I-146	HO	AA
I-147	AA	AA
I-148	HO	A
I-149	HO	AA
I-150	HO	B

I-151	HO	AA
I-152	HO	AA
I-153	HO	AA
I-154	HO	AA
I-155	HO	AA
I-156	HO	A
I-157	HO	C
I-158	AAA	AAA
I-159	HO	AA
I-160	AAA	AAA
I-161	HO	A
I-162	AAA	AA
I-163	AA	AA
I-164	AAA	AAA
I-165	AAA	AAA
I-166	HO	AA
I-167	HO	A
I-168	HO	AA
I-169	HO	AAA
I-170	HO	AA
I-171	HO	AA
I-172	HO	AA
I-173	HO	AA
I-174	AAA	AAA
I-175	HO	AA
I-176	HO	A
I-177	AAA	AAA
I-178	HO	A
I-179	AAA	AAA
I-180	AAA	AAA
I-181	AAA	AAA

I-182	HO	C
I-183	HO	AAA
I-184	HO	AA
I-185	HO	AA
I-186	HO	AA
I-227	HO	
I-229	HO	
I-228	HO	
I-249	AAA	AAA
I-230	HO	A
I-235	AAA	AAA
I-236	AAA	AAA
I-231	HO	A
I-234	HO	A
I-246	AAA	AAA
I-243	AAA	AAA
I-233	HO	A
I-257	HO	A
I-277	AAA	AAA
I-278	AAA	AAA
I-254	AAA	AAA
I-258	AAA	AAA
I-244	AAA	AAA
I-245	AAA	AAA
I-256	AAA	AAA
I-237	AAA	AAA
I-238	AAA	AAA
I-239	AAA	AAA
I-242	AAA	AAA
I-255	AAA	AAA
I-263	HO	AA

I-240	HO	AAA
I-241	AAA	AAA
I-286	AAA	AAA
I-251	HO	A
I-261	HO	A
I-262	HO	A
I-285	HO	A
I-259	AAA	AAA
I-290	AAA	AAA
I-287	AAA	AAA
I-247	AAA	AAA
I-270	A	HO
I-267	AAA	AAA
I-260	AAA	AAA
I-275	AAA	HO
I-266	AA	HO
I-265	AA	HO
I-271	AAA	AAA
I-253	AA	HO
I-272	AAA	AAA
I-268	AAA	AAA

I-252	AA	HO
I-248	AA	HO
I-264	AAA	AAA
I-276	AAA	HO
I-274	AAA	AAA
I-269	A	HO
I-273	AAA	HO
I-283	AAA	HO
I-284	AAA	HO
I-288	AAA	AAA
I-289	AAA	AAA
I-291	AAA	AAA
I-279	AAA	AAA
I-282	AAA	AAA
I-296	HO	AAA
I-293	HO	AAA
I-297	AAA	AAA
I-303	AAA	AAA
I-292	AAA	AAA
I-294	AAA	AAA
I-295	AAA	AAA

Пример 248. Исследование теплового сдвига.

Проводили оценку соединений согласно настоящему изобретению в исследовании теплового сдвига при помощи способов, по существу схожих с описанным в Vedadi et al. "Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination." PNAS (2006) vol. 103, 43, 15835-15840, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Результаты исследования теплового сдвига, показывающие способность соединения I-97 эффективно связываться и приводить к конформационным изменениям белка, определяющим аллостерический механизм ингибирования, подтверждены данными, приведенными на фиг. 2. На фиг. 2 показаны результаты исследования теплового сдвига (TSA), на примере которых сравнивают I-97 и сорафен А (IC<sub>50</sub> = 4 нМ) и иллюстрируют способность соединения I-97 изменять третичную структуру белка-мишени, приводящую к изменению температуры плавления более чем на 14°C.

Результаты исследования теплового сдвига, показывающие способность соединения I-97 эффективно связываться и приводить к конформационным изменениям белка, определяющим аллостерический механизм ингибирования, подтверждены данными, приведенными на фиг. 3. На фиг. 3 показаны результаты исследования теплового сдвига (TSA), на примере которых сравнивают соединения I-1, I-158, I-174 и сорафен А (IC<sub>50</sub> = 4 нМ) и иллюстрируют способность соединений I-158 и I-174 изменять третичную структуру белка-мишени, приводящую к изменению температуры плавления, эквивалентному сорафену А.

Пример 249. Исследование включения [<sup>14</sup>C]ацетата.

Проводили оценку соединений согласно настоящему изобретению в исследовании включения [<sup>14</sup>C]ацетата. Далее приведен типовой способ исследования, в котором измеряли включение изотопно меченого ацетата в жирные кислоты. Клетки HepG2 выдерживали в колбах T-75 с DMEM, содержащей 2 мМ L-глутамин, пенициллин G (100 единиц/мл), стрептомицин, 100 мкг/мл, и 10% ЭБС, и инкубировали в увлажняющем инкубаторе при 5% CO<sub>2</sub> и 37°C. Клетки подпитывали каждые 2-3 дня. На 1 день клетки высеивали в питательную среду в 24-луночные планшеты с плотностью 1,2×10<sup>5</sup> клеток/мл/лунку. На 3 день среду заменяли на свежую среду, содержащую 10% ЭБС. На 4 день среду заменяли на 0,5 мл свежей среды, содержащей исследуемое соединение (в ДМСО; конечная [ДМСО] составляла 0,5%), клетки инкубировали при 37°C в течение 1 ч. В один планшет добавляли 4 мкл [2-<sup>14</sup>C]ацетата (56 мКи/ммоль; 1 мКи/мл; PerkinElmer), клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 5 ч. Во второй планшет добавляли 4 мкл холодного ацетата, клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 5 ч. Этот планшет использовали для измерения концентрации белка. Среду удаляли и помещали в 15 мл пробирки для центрифуги (BD, Falcon/352096).

Клетки промывали 1 мл PBS, затем аспирировали, повторяли стадии промывки и аспирации. В каждую лунку добавляли 0,5 мл 0,1н. NaOH, оставляли отстаиваться при КТ до растворения монослоя клеток. Оставшуюся клеточную суспензию объединяли со средой. В планшете для определения белков от-

бирали аликвоту для определения белков (25 мкл). В пробирки, содержащие среду и клеточные суспензии, добавляли 1,0 мл EtOH и 0,17 мл 50% KOH. Клетки инкубировали при 90°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. В пробирки добавляли по 5 мл петролейного эфира, интенсивно встряхивали, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин, 500 мкл слоя в петролейном эфире переносили в пробирки для анализа Microbeta, затем в каждую пробирку добавляли 2 мл Aquasol-2, пробирки встряхивали и анализировали на Microbeta Liquid Scintillation Counter (Perkin Elmer).

Оставшийся слой в петролейном эфире отбрасывали, а водную фазу сохраняли для последующей экстракции жирных кислот. Водную фазу подкисляли 1 мл концентрированной HCl, проверяли pH одного или двух экстрактов, чтобы убедиться в том, что его значение было ниже 1. В пробирки добавляли по 5 мл петролейного эфира, интенсивно встряхивали, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин, 4 мл слоя в петролейном эфире переносили в новую стеклянную пробирку (10×18 мм). В пробирки добавляли по 5 мл петролейного эфира, интенсивно встряхивали, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин, 5 мл слоя в петролейном эфире переносили в стеклянную пробирку, повторяли процесс экстракции. Экстракты в петролейном эфире объединяли и выпаривали досуха в течение ночи. На 5 день остатки фракций в петролейном эфире повторно суспендировали в 120 мкл смеси хлороформ-гексан (1:1), содержащей 200 мкг линолевой кислоты в качестве носителя. По 5 мкл полученной смеси наносили в виде пятен на пластины с силикагелем, пластины хроматографировали с использованием элюента гептан-диэтиловый эфир-уксусная кислота (90:30:1). Полосу жирных кислот визуализировали с использованием паров йода, соответствующие полосы вырезали и помещали в сцинтилляционные флаконы. В каждую пробирку добавляли 2 мл Aquasol-2, пробирки встряхивали и анализировали на сцинтилляционном анализаторе.

Результаты исследования включения [<sup>14</sup>C]ацетата показаны на фиг. 4 и фиг. 7. На фиг. 4 проиллюстрирована способность соединений I-158 и I-174 ингибировать включение изотопно меченого ацетата в жирные кислоты со значением IC<sub>50</sub> менее 100 нМ. Другой ингибитор, CP-640186 (который исследовали в единственной концентрации 3 мкМ), приведен для сравнения. На фиг. 7 проиллюстрирована способность соединения I-181 ингибировать включение изотопно меченого ацетата в жирные кислоты в клетках HerG2.

#### Пример 250.

Проводили оценку соединений согласно настоящему изобретению в исследовании противогрибковой активности. Далее приведен типовой способ исследования, при помощи которого измеряли чувствительность различных видов *Candida* к противогрибковым соединениям. Исследуемые соединения (включая флуконазол и амфотерицин В) растворяли в ДМСО с получением раствора с концентрацией 1 мг/мл. Указанные маточные растворы стерильно фильтровали с использованием 0,22 мкм нейлонового шприцевого фильтра, затем разбавляли стерильной водой до достижения конечной концентрации 128 мкг/мл.

Все виды грибов выращивали из замороженного сырья путем непосредственного размещения в свежеприготовленном агаре Сабуро с декстрозой (BD, Difco) и инкубировали в течение ночи на открытом воздухе при 35°C в течение 24 ч. Получали суспензии в RPMI 1640 + MOPS (Lonza, Biowhittaker) путем отбора отдельных колоний из выдерживаемых в течение ночи культур с использованием стерильных тампонов, смоченных в стерильном солевом растворе. Концентрацию суспензии определяли при помощи предварительно полученных стандартных кривых. Указанные суспензии в соответствии с руководством CLSI (M27-A3, Vol. 28 No. 14) затем разбавляли до  $5 \times 10^3$  КОЕ/мл, чтобы конечная концентрация после добавления в планшет для микротитрования составляла  $2,5 \times 10^3$  КОЕ/мл.

Планшеты с питательной средой для микротитрования для определения МИК получали в соответствии с руководством CLSI (M27-A3, Vol. 28 No. 14). Стандартное руководство CLSI относится к подсчету МИС в отношении *Candida* после 48-часовой инкубации. Так как подсчет уже после 24 ч обеспечивает явные преимущества при уходе за пациентом, пределы КК устанавливали для всех лекарственных средств с интервалом 24 ч. С другой стороны, для амфотерицина В отсутствуют известные данные для 24-часового интервала, которые можно корректно использовать, а представленные в настоящем описании данные для флуконазола основаны на подсчете через 48 ч. Данные МИС для исследуемых соединений Pharmagon снимали через 48 ч, для сорафена добавляли момент времени 24 ч.

#### Определение всех значений.

МИС проводили путем визуального сравнения роста в лунках, в которые добавляли антибиотик, с контролем. Концентрацию, полученную в соответствии со схемой разбавления, в первой лунке, в которой рост отсутствовал (или при которой происходило полное ингибирование), определяли как МИС.

Результаты исследования противогрибковой активности показаны в табл. 3. В табл. 3 приведены иллюстрации того, что соединения I-158, I-159, I-174, I-235, I-236 и I-246 имеют значения МИС в отношении противогрибковой активности в диапазоне нескольких мкг/мл.

Таблица 3

## Результаты исследования противогрибковой активности

Виды <i>Candida</i>	МИС (мкг/мл; 3 повторности)												
	Амф. В	Флу к.	I- 158	I- 174	I- 181	I- 235	I- 236	I- 246	I- 159	I- 160	I- 162	I- 165	
<i>C. albicans</i>	0,5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64	
ATCC 90028	0,5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64	
	1	2	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64	
<i>C.</i> <i>parapsilosis</i>	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64	
ATCC 22019	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64	
	1	4	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64	
<i>C. krusei</i>	1	32	2	2	>64	8	8	16	16	>64	>64	>64	
ATCC 6258	1	32	2	2	>64	8	4	16	16	>64	>64	>64	
	1	2	2	2	>64	8	4	16	32	>64	>64	>64	

Пример 251.

Также соединения согласно настоящему изобретению испытывали в исследовании жизнеспособности раковых клеток, описанном в Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells" *Cancer Res.* (2007) 67, 8180-8187. Далее приведен типовой способ исследования, в котором измеряют уровень раковых клеток в процентах, выживающих после введения соединений-ингибиторов.

Клетки LNCaP (клеточная линия рака простаты), которые размещали по  $4 \times 10^5$  в 6 см чашки, инкубировали при 37°C, на следующий день их обрабатывали соединениями-ингибиторами с повышающимися концентрациями и инкубировали. Определяли число выживших клеток и вычисляли уровень погибших клеток в процентах каждый день в течение 5 дней, начиная с дня 0 с использованием окрашивания трипановым синим.

Результаты исследования жизнеспособности раковых клеток приведены на фиг. 5, на которой показана способность соединения I-158 полностью подавлять рост популяции клеток в концентрации 5 мкМ.

Пример 252.

Соединения согласно настоящему изобретению также испытывали в исследовании синтеза жирных кислот *in vivo*, описанном в Harwood et al. "Isozyme-nonspecific N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" *Journal of Biological Chemistry* (2008) 278, 37099-37111. Далее приведен типовой способ исследования, в котором измеряли количество радиоактивного [<sup>14</sup>C] ацетата, включенного в ткань печени крыс.

Животным, которым предоставляли доступ к пище и воде *ad libitum*, перорально вводили водный раствор, содержащий 0,5% метилцеллюлозы (носитель), или водный раствор, содержащий 0,5% метилцеллюлозы и исследуемое соединение, в объеме 1,0 мл/200 г массы тела (крысы). С интервалом от 1 до 4 ч после введения соединения животным вводили интраперитонеальную инъекцию 0,5 мл [<sup>14</sup>C]ацетата (64 мкКи/мл; 56 мкКи/мл). Через 1 ч после введения радиомеченного ацетата животных умерщвляли путем асфиксии с использованием CO<sub>2</sub>, удаляли два 0,75 г фрагмента печени, омыливали при 70°C в течение 120 мин в 1,5 мл 2,5М NaOH. После омыления в каждый образец добавляли 2,5 мл абсолютного этанола, растворы перемешивали и оставляли отстаиваться на ночь. Затем в каждый образец добавляли петролейный эфир (4,8 мл), смеси сначала интенсивно встряхивали в течение 2 мин, а затем центрифугировали при 1000 xg на настольной центрифуге Sorvall в течение 5 мин. Полученные слои в петролейном эфире, которые содержали неомыляемые липиды, удаляли и отбрасывали. Оставшийся водный слой подкисляли до pH < 2 путем добавления 12 М HCl и дважды экстрагировали 4,8 мл петролейного эфира. Объединенные органические фракции переносили в сцинтилляционные флаконы для жидких сред, сушили в атмосфере азота, растворяли в 7 мл жидкой сцинтилляционной среды Aquasol, определяли радиоактивность с использованием жидкостного сцинтилляционного анализатора Beckman 6500. Результаты выражали в виде числа распадов в минуту (DPM) на миллиграмм ткани.

Результаты исследования синтеза жирных кислот *in vivo* приведены на фиг. 8 и 16, на которых показано, что значения ED<sub>50</sub> для каждого из соединений I-181 и I-278 составляют менее 0,3 мг/кг массы тела.

Пример 253.

Соединения согласно настоящему изобретению также испытывали в исследовании с измерением дыхательного коэффициента, описанном в Harwood et al. "Isozyme-nonspecific N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" *Journal of Biological Chemistry* (2008) 278, 37099-37111. Далее приведен типовой способ исследования, в котором измеряли отношение выработки диоксида углерода и потребления кислорода у крыс.

Самцов крыс линии Спраг-Дуули (350-400 г), которых размещали в стандартных лабораторных условиях и которым предоставляли доступ к корму, выдерживали без доступа к корму или выдерживали

без доступа к корму, а затем предоставляли доступ к пище с высоким содержанием сахарозы в течение 2 дней до начала эксперимента, удаляли из клеток, взвешивали и помещали в закрытые камеры (43"43"10 см) калориметра (110 одной крысы в камеру). Камеры размещали в блоки контроля активности. Перед каждым использованием калориметр калибровали, расход воздуха устанавливали на 1,6 литра/мин, времени стабилизации системы и отбора проб устанавливали на 60 и 15 секунд (с) соответственно. Потребление кислорода, выработку CO<sub>2</sub> и двигательную активность на исходном уровне измеряли каждые 10 мин вплоть до 3 ч до начала лечения. После получения данных исходного уровня камеры открывали и крысам вводили 1,0 мл пероральный болюс, содержащий водный 0,5% раствор метилцеллюлозы (контроль с носителем) или водный 0,5% раствор метилцеллюлозы, содержащий исследуемое соединение, а затем возвращали их в камеры Охутах. Измерения проводили каждые 30 мин в течение еще 3-6 ч после введения дозы. Для определения действия, вызываемого введением носителя и изменениями RQ (дыхательный коэффициент) на протяжении эксперимента (если они происходили), использовали контрольные группы, которым вводили носитель. Для определения максимального возможного снижения RQ использовали контрольные группы, которым вводили носитель после ночного голодания. По полученным результатам строили графики зависимости абсолютного значения RQ ( $\pm$ СКО) от времени.

Результаты исследования синтеза жирных кислот *in vivo* приведены на фиг. 9 и 10, на которых показано, что соединение I-181 снижает RQ примерно до 80-90% от исходного уровня, и при введении I-181 происходит зависящее от дозы снижение RQ.

Пример 254.

Соединения согласно настоящему изобретению также испытывали в исследовании гибели клеток с использованием йодида пропидия (PI), основанном на способе, описанном в van Engeland et al. "A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture" *Cytometry* (1996) 24 (2), 131-139. Далее приведен типовой способ исследования, в котором измеряли число неповрежденных митотических клеток после введения лекарственного средства.

Клетки печеночноклеточной карциномы (такие как HepG2 или Hep3B) высевали в 24-луночный планшет с плотностью  $1 \cdot 10^6$ /мл в 0,5 мл питательной среды и инкубировали в течение 3 ч, что является достаточным для слипания клеток. Клетки обрабатывали исследуемыми соединениями, 1 мкМ доксорубицином (1,2) или носителем (ДМСО) в качестве контроля в течение 120 ч после лечения: а. Сначала удаляли надосадочную жидкость с культурой в 2 мл пропиленовую пробирку и помещали ее в лед; б. Промывали лунки 0,5 мл PBS, переносили промывочный раствор в 2 мл пробирку, содержащую надосадочную жидкость с культурой (плавающие клетки). Выдерживали клетки во льду. Собирали путем добавления в лунки 200 мкл аккутазы в течение 5 мин. Инактивировали с использованием 300 мкл среды. Заполняли и спускали пипетку, потом переносили трипсинизированные клетки из лунки в 2 мл пробирку с плавающими клетками (общий объем: 1,5 мл). Выдерживали клетки во льду. Перемешивали клетки при 0,6 гsf в течение 10 мин при 4 градусах. Аспирировали среду. Повторно суспендировали в 500 мкл среды путем перемешивания на вортексе с импульсами примерно 15 с. Выдерживали клетки во льду.

Для подсчета клеток: добавляли 20 мкл клеток в планшет после перемешивания на вортексе с импульсами 15 с. Выдерживали планшет во льду. Затем перед началом подсчета добавляли 20 мкл трипанового синего. Определяли число клеток с использованием счетчика клеток TC 10 Biorad. Перемешивали клетки при 0,6 гsf в течение 10 мин при 4 градусах. Осторожно аспирировали среду. Повторно суспендировали в 500 мкл буфера IX, связывающего аннексии, путем перемешивания на вортексе. Переносили клеточную суспензию в 5 мл пробирку FACS, затем добавляли 5 мкл йодида пропидия. Осторожно перемешивали клетки и инкубировали в течение 15 мин при КТ без доступа света.

Для анализа проточной цитометрии в качестве отрицательного контроля для каждого момента времени использовали неокрашенные/необработанные образцы, а в качестве положительного контроля для каждого момента времени использовали образцы, обработанные доксорубицином. Использовали проточный цитометр FACScan, гистограммы FL2-A анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo. Результаты исследования гибели клеток с использованием PI изображены на фиг. 14.

Пример 255.

Соединения согласно настоящему изобретению также испытывали в исследованиях ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров (DIO). Далее приведен типовой протокол исследования.

Соединения согласно настоящему изобретению можно легко изменять для клинического применения в качестве агентов против ожирения, агентов, улучшающих чувствительность к инсулину, агентов, обращающих вспять гиперинсулинемию, и агентов, обращающих вспять стеатоз печени. Указанную активность определяли путем измерения количества исследуемого соединения, которое снижает массу тела и процентное содержание жира в организме, снижает уровень инсулина в плазме, замедляет рост и/или ускоряет снижение уровня инсулина и глюкозы в плазме в ответ на пероральную глюкозную нагрузку и снижает уровень липидов в печени животных по сравнению с носителем, используемым в качестве контроля в отсутствие исследуемых соединений. Крысам линии Спраг-Доули предоставляли доступ к стандартному корму, к рациону с высоким содержанием сахарозы (например, диета грызунов AIN76A; Research diets Inc. кат. № 10001) или к рациону с высоким содержанием жиров (например, Research diets Inc., кат. № 12451), начиная с 3-8 недель до начала введения исследуемого соединения.

Возможность использования соединений согласно настоящему изобретению против ожирения, для улучшения чувствительности к инсулину, обращения вспять гиперинсулинемии и обращения вспять стеатоза печени демонстрировали путем оценки изменения ряда параметров метаболизма липидов и углеводов при помощи способов, основанных на стандартных процедурах, известных специалистам в данной области техники. Например, после 3-8-недельного периода доступа к стандартному корму, диете с высоким уровне жиров или сахарозы *ad libitum*, животным, которые продолжали употреблять указанный рацион, в течение 1-8 недель вводили исследуемое соединение при помощи принудительного перорального способа в воде или солевом растворе или в воде или в солевом растворе, содержащим 0,5% метилцеллюлозу, в соответствии со схемой дозирования Q.D., B.I.D. или T.I.D. В различные моменты времени во время исследования, а также после умерщвления (путем асфиксии с использованием CO<sub>2</sub>) из хвостовой вены крыс без анестезии или из полой вены умерщвленных животных собирали образцы крови в пробирки, содержащие гепарин или ЭДТА, для последующего разделения на центрифуге и получения плазмы. При помощи способов, известных специалистам в данной области техники, измеряли уровень параметров метаболизма липидов и углеводов в плазме, которые, как известно специалистам в данной области техники, изменяются в соответствии с изменением действия против ожирения, действия, относящегося к улучшению чувствительности к инсулину, обращению вспять гиперинсулинемии и обращению вспять стеатоза печени, включая, но не ограничиваясь ими, холестерин и триглицериды, глюкоза, инсулин, лептин, адипонектин, кетоновые тела, свободные жирные кислоты.

Возможность использования соединений согласно настоящему изобретению против ожирения также можно продемонстрировать путем оценки возможности их использования для снижения массы тела, снижения процентного содержания жиров в организме (измеренного, например, при помощи анализа двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА)) и снижения уровня лептина в плазме. Возможность использования соединений согласно настоящему изобретению против ожирения и для обращения вспять стеатоза печени также можно продемонстрировать путем оценки возможности их применения для снижения концентрации триглицеридов в печени при помощи способов экстракции и количественной оценки, известных специалистам в данной области техники. Возможность использования соединений согласно настоящему изобретению для улучшения чувствительности к инсулину и обращения вспять гиперинсулинемии также можно продемонстрировать путем оценки их использования для замедления роста и/или ускорения снижения уровня инсулина и глюкозы в плазме в ответ на пероральную глюкозную нагрузку при помощи способов, известных специалистам в данной области техники.

Возможность использования соединений согласно настоящему изобретению против ожирения, для улучшения чувствительности к инсулину, обращения вспять гиперинсулинемии и обращения вспять стеатоза печени показана на примере действия предложенного соединения I-181. При принудительном пероральном введении соединения I-181 в 0,5% метилцеллюлозе в солевом растворе один раз в день в дозах 0, 3, 10 и 30 мг/кг крысам линии Спраг-Доули, которых выдерживали на диете с высоким содержанием жиров в течение 4 недель до начала введения и продолжали выдерживать на той же диете с высоким содержанием жиров на протяжении 2-недельного введения исследуемого соединения, соединение I-181 приводило к зависящему от дозы снижению общей массы тела по сравнению с контрольными животными, которым вводили носитель, но не к сопутствующему снижению потребления пищи. Результаты измерений снижения общей массы тела после лечения крыс с ДЮ, вызванным употреблением пищи с высоким содержанием жиров, с использованием соединения I-181 показаны на фиг. 11. Степень снижения массы тела была прямо пропорциональна уровню лекарственного средства в плазме, измеренному в завершении исследования. Уровень лептина в плазме, который, как известно, является показателем общего содержания жира в организме и который повышался при употреблении рациона с высоким содержанием жиров, снижался при оценке после завершения введения всех доз соединения I-181, это указывает на то, что снижение массы тела происходило в результате снижения уровня жиров в организме. Также проводили оценку уровня лептина в плазме животных, которые употребляли стандартный корм грызунов (безжировой контроль), для определения степени нормализации параметров, обеспечиваемой соединением I-181. Уровень инсулина в плазме, который повышался в результате употребления рациона с высоким содержанием жиров, снижался практически до уровня безжирового контроля для всех трех доз соединения I-181 в отсутствие сопутствующего снижения уровня глюкозы в плазме, это указывает на улучшение чувствительности к инсулину после лечения с использованием соединения I-181. Результаты измерений снижения уровня инсулина в плазме после лечения крыс с ДЮ, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, с использованием соединения I-181 показаны на фиг. 12. Уровень триглицеридов в печени, который повышался при употреблении рациона с высоким содержанием жиров, снижался зависящим от дозы образом после лечения с использованием соединения I-181 и приходил к нормальному уровню безжирового контроля согласно оценке самой высокой дозы. Результаты измерений снижения уровня триглицеридов и холестерина в печени после лечения крыс с ДЮ, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, с использованием соединения I-181 показаны на фиг. 13. Лечение с использованием соединения I-181 не приводило к увеличению массы печени или уровня маркеров функции печени, АЛТ и АСТ. В тех исследованиях, где соединение I-181 принудительно перорально вводили один раз в день в 0,5% метилцеллюлозе в солевом растворе в дозах 0, 3, 10 и 30 мг/кг крысам линии Спраг-Доули, которых вы-

держивали на диете с высоким содержанием сахарозы в течение 4 недель перед началом введения и продолжали выдерживать на той же диете с высоким содержанием сахарозы на протяжении двухнедельного введения исследуемого соединения, соединение I-181 обеспечивало зависящее от дозы снижение уровня холестерина и триглицеридов в плазме. Результаты измерений действия соединения I-181 на уровень холестерина в плазме и триглицеридов в плазме в исследованиях ожирения, вызванного диетой, показаны ниже в табл. 4. Данные показаны в виде средних значений для  $n = 14$  животных на группу  $\pm$  СКО.

Таблица 4

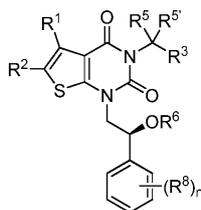
Снижение уровня холестерина и триглицеридов в плазме у крыс с ДЮ, вызванным диетой с высоким содержанием сахарозы, после лечения с использованием I-181

Доза I-181	Уровень холестерина в плазме* (мг/дл)			Уровень триглицеридов в плазме* (мг/дл)		
	До введения	День 7	День 14	До введения	День 7	День 14
0 мг/кг	100 $\pm$ 3	106 $\pm$ 3	110 $\pm$ 6	170 $\pm$ 11	226 $\pm$ 16	195 $\pm$ 15
3 мг/кг	96 $\pm$ 2	94 $\pm$ 3	96 $\pm$ 3	144 $\pm$ 12	154 $\pm$ 15	171 $\pm$ 16
10 мг/кг	96 $\pm$ 3	82 $\pm$ 3	87 $\pm$ 3	183 $\pm$ 18	139 $\pm$ 10	165 $\pm$ 15
30 мг/кг	99 $\pm$ 3	78 $\pm$ 3	78 $\pm$ 2	166 $\pm$ 13	116 $\pm$ 9	118 $\pm$ 14
Контроль, стандарт.корм	109 $\pm$ 2	107 $\pm$ 3	107 $\pm$ 3	61 $\pm$ 5	69 $\pm$ 5	67 $\pm$ 5

Несмотря на то что был описан ряд вариантов реализации настоящего изобретения, следует понимать, что типовые примеры можно изменять для обеспечения других вариантов реализации, в которых применяют соединения и способы согласно настоящему изобретению. Таким образом, следует понимать, что объем настоящего изобретения должен быть определен прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, приведенными в качестве примеров.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы III



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой  $-C(O)H$ ,  $-C(O)(C_{1-6}$ алкил),  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил) или  $-OC(O)(C_{1-6}$ алкил);

$R^3$  представляет собой  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкил),  $C(O)OH$  или  $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил);

каждый из  $R^5$  и  $R^{5'}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

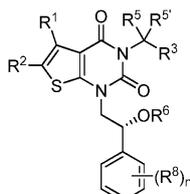
$R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный  $-CN$  или  $-OH$ , 3-8-членное насыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, замещенное  $OH$ , или 4-8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый  $R^8$  независимо выбран из галогена,  $-OR^o$ ,  $-CN$  и  $-S(O)_2R^o$ ;  $R^o$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил; и

$n$  представляет собой 0-5.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

3. Соединение формулы IV



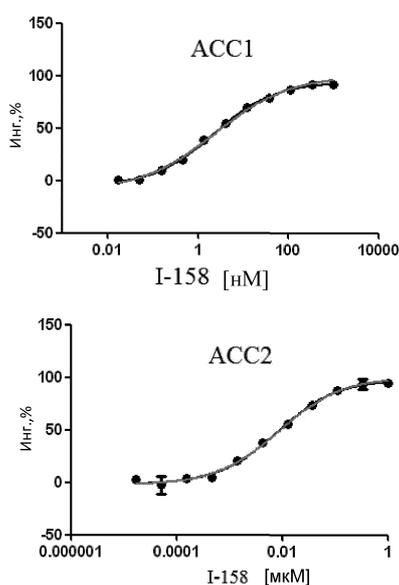
IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где

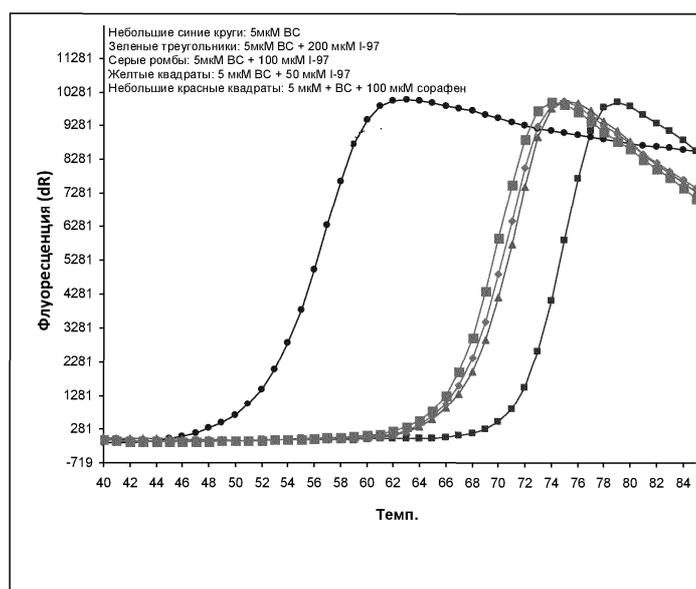
$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой  $-C(O)H$ ,  $-C(O)(C_{1-6}$ алкил),  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил) или  $-OC(O)(C_{1-6}$ алкил);

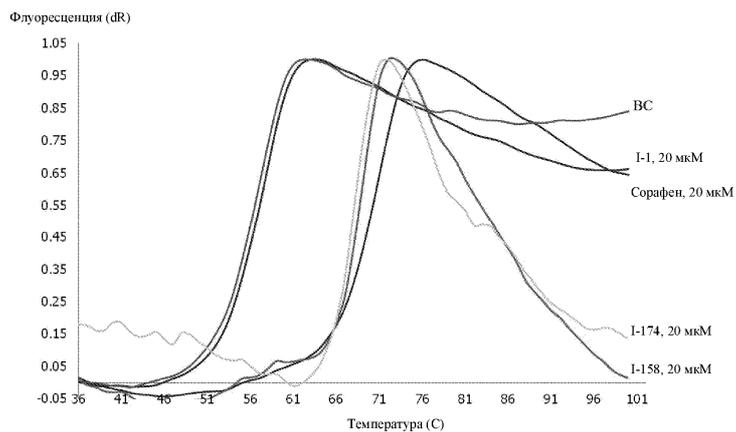
- $R^3$  представляет собой  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_{1-6}\text{алкил})$ ,  $-C(O)OH$  или  $-C(O)O(C_{1-6}\text{алкил})$ ; каждый из  $R^5$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;  
 $R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный  $-CN$  или  $-OH$ , 3-8-членное насыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, замещенное  $OH$ , или 4-8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждый  $R^8$  независимо выбран из галогена,  $-OR^o$ ,  $-CN$  и  $-S(O)_2R^o$ ;  
 $R^o$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил; и  $n$  представляет собой 0-5.
- Соединение по п.3, отличающееся тем, что  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.
  - Композиция для ингибирования ацетил-КоА карбоксилазы (АСС), содержащая соединение по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.
  - Способ ингибирования АСС у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп.1-4.
  - Способ ингибирования АСС в биологическом образце, включающий приведение в контакт биологического образца и соединения по любому из пп.1-4.



Кривые ингибирования ферментов АСС1 и АСС2 соединением I-158  
 Фиг. 1

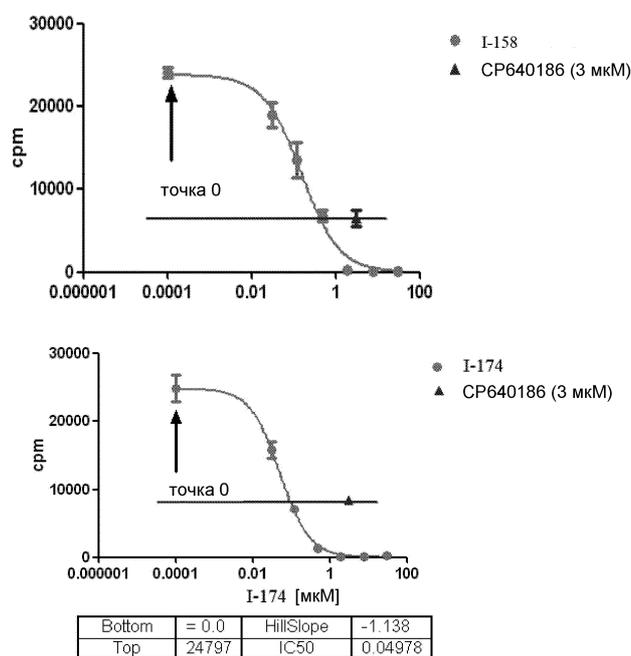


Результаты исследования теплового сдвига соединения I-97 в отношении домена биотинкарбоксилазы АСС2  
 Фиг. 2



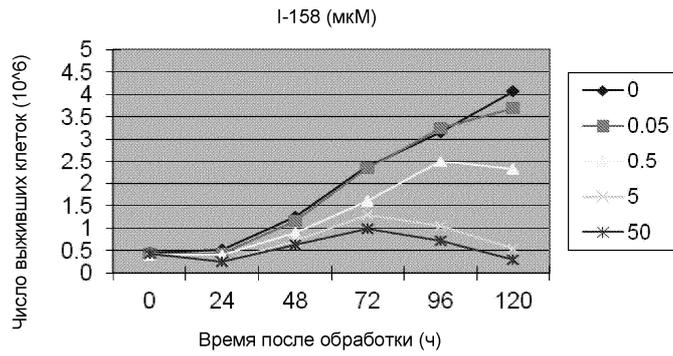
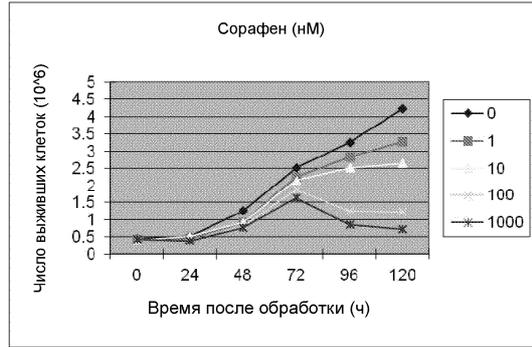
Результаты исследования теплового сдвига соединений I-1, I-158, I-174 и сорафена А в отношении домена биотинкарбоксилазы ACC2

Фиг. 3

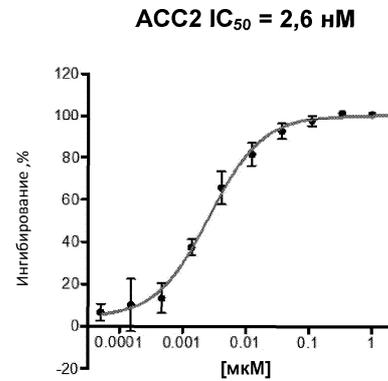
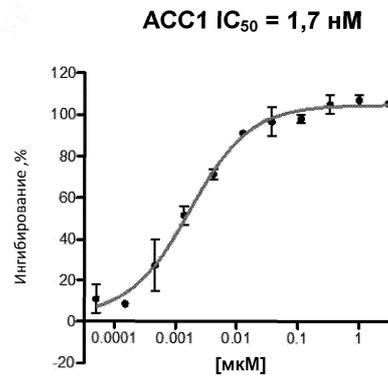


Результаты клеточного исследования включения [ $^{14}\text{C}$ ] в HerG2 для соединений I-158, I-174 и CP640186

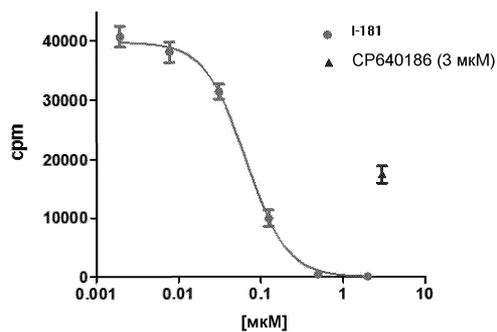
Фиг. 4



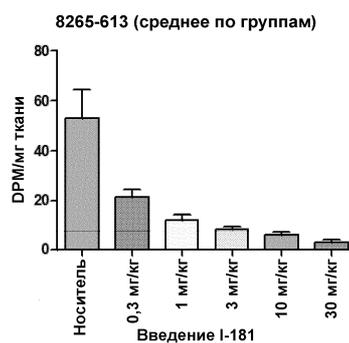
Результаты исследования жизнеспособности клеток рака LnCaP (рак простаты) для I-158 и сорафена А  
Фиг. 5



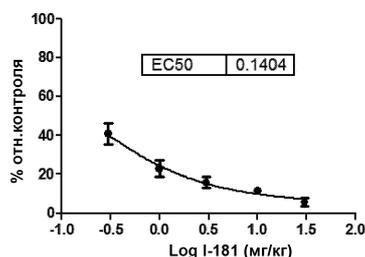
Кривые ингибирования ферментов ACC1 и ACC2 in vitro для соединения I-181  
Фиг. 6



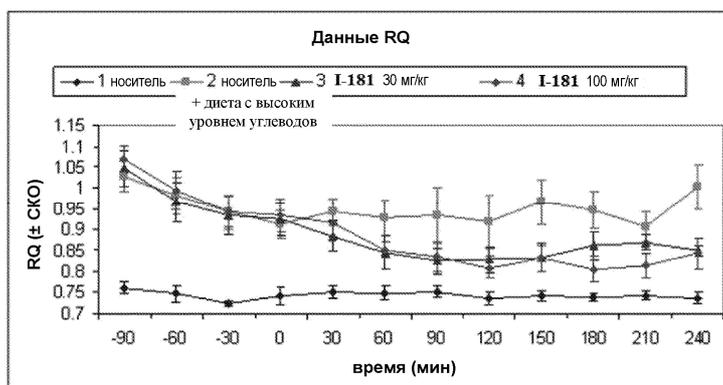
Ингибирование синтеза жирных кислот в клетках Hep-G2 при использовании соединения I-181, измеренное по включению [<sup>14</sup>C]-ацетата  
Фиг. 7



8265-613: Влияние изменения дозы I-181

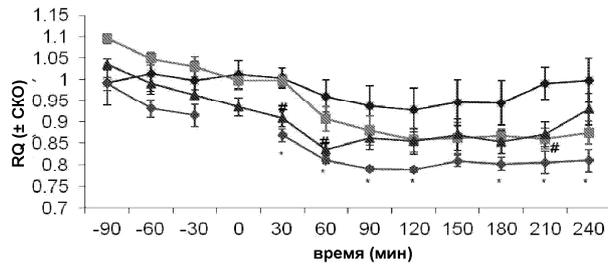


На фигуре изображено ингибирование синтеза жирных кислот у крыс при использовании соединения I-181 со значением ED<sub>50</sub> менее 0,3 мг/кг  
Фиг. 8



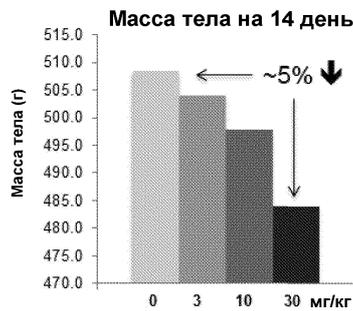
На фигуре изображены результаты исследования дыхательного коэффициента (RQ), являющегося мерой отношения выработки CO<sub>2</sub> к потреблению O<sub>2</sub>, у крыс при использовании соединения I-181 в дозах 30 и 100 мг/кг массы тела  
Фиг. 9

Данные RQ для п.о. введения 3, 10, 30 мг/кг крысам



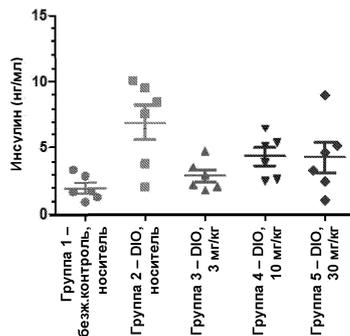
На фигуре изображены результаты исследования дыхательного коэффициента (RQ), который является мерой отношения выработки  $\text{CO}_2$  к потреблению  $\text{O}_2$ , у крыс при использовании только носителя (темно-синие ромбы) или соединения I-181 в п.о. дозах 3 мг/кг (розовые квадраты), 10 мг/кг (синие треугольники) и 30 мг/кг (красные ромбы) массы тела

Фиг. 10



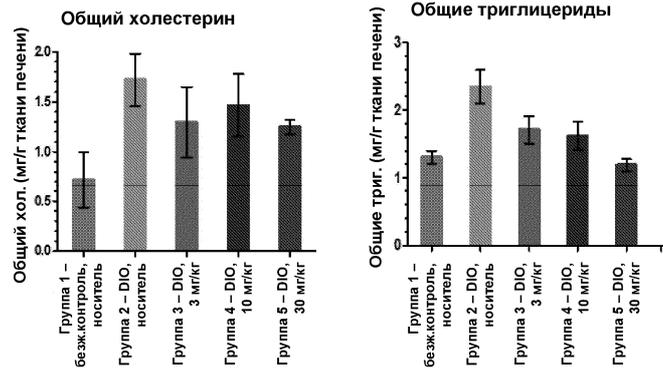
На фигуре изображены результаты эксперимента по определению набора массы при ожирении, вызванном диетой с высоким содержанием жиров (DIO), где крысам вводили 3, 10 или 30 мг/кг I-181. Результаты показывают, что прирост массы у крыс, которым вводили 30 мг/кг п.о. q.i.d. дозу, через 14 дней был примерно на 5% ниже по сравнению с контрольными крысами

Фиг. 11

Уровень инсулина  
(заключительный отбор крови на 15 день)

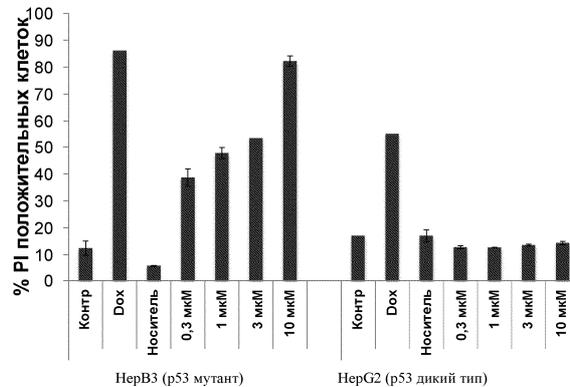
На фигуре изображены результаты эксперимента по определению уровня снижения инсулина, в котором крысам с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров (DIO), вводили 3, 10 или 30 мг/кг I-181. Результаты показывают снижение уровня инсулина у крыс, которым вводили 30 мг/кг дозу I-181, п.о., q.i.d. по сравнению с контрольными крысами через 15 дней

Фиг. 12



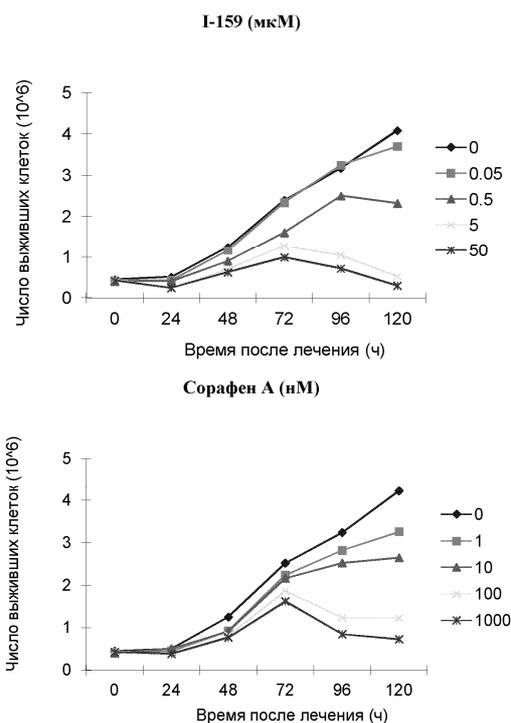
На фигуре изображены результаты эксперимента по определению уровня холестерина и триглицеридов в печени, в котором крысам с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров (DIO), вводили 3, 10 или 30 мг/кг I-181. Результаты показывают, что у крыс, которым вводили 30 мг/кг дозу I-181, п.о., q.i.d, происходило снижение уровней холестерина и триглицеридов в печени по сравнению с контрольными крысами

Фиг. 13



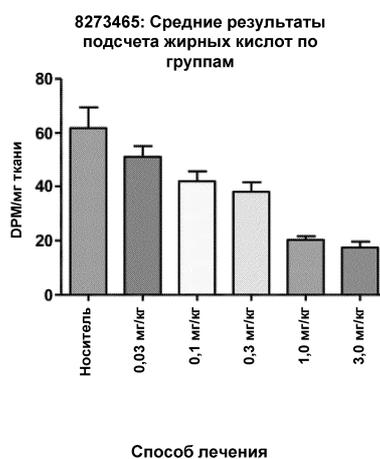
На фигуре изображены результаты эксперимента по определению индуцирования гибели клеток в линиях печеночноклеточных опухолей дикого типа и p53 мутантных клеток (Herp2 и Herp3) после введения соединения I-246 и доксициклина в качестве положительного контроля. Полученные результаты показывают различную чувствительность в отношении ингибирования ACC1 и ACC2, кроме того соединение I-246 имело значение  $EC_{50}$  8 нМ в отношении клеток Herp2 дикого типа

Фиг. 14



На фигуре изображены результаты эксперимента по определению гибели клеток в опухолевой линии чувствительной к андрогенам аденокарциномы простаты человека (LNCaP) после введения соединения I-159 или сорафена А. Полученные результаты показывают зависящую от дозы гибель клеток для обоих соединений

Фиг. 15



На фигуре изображены результаты эксперимента по определению синтеза жирных кислот (ЖК) у крыс после введения соединения I-278. Полученные результаты показывают зависящее от дозы снижение синтеза ЖК

Фиг. 16

