

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042175**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.01.20

(21) Номер заявки

201891009

(22) Дата подачи заявки

2014.06.19(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)**A61K 31/513** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**C07D 403/04** (2006.01)**C07D 405/04** (2006.01)**C07D 405/12** (2006.01)**C07D 239/545** (2006.01)**C07D 239/553** (2006.01)**C07D 413/04** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)(54) **СОЕДИНЕНИЯ ПИРИМИДИНДИОНА**(31) **61/838,088; 61/939,655; 61/981,366**(32) **2013.06.21; 2014.02.13; 2014.04.18**(33) **US**(43) **2018.09.28**(62) **201690066; 2014.06.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

МИОКАРДИА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Ослоб Йохан, Андерсон Роберт, Обель
Даниелль, Эванчик Марк, Фокс
Джонатан Чарльз, Кейн Брайан, Лу
Пупин, Макдауэлл Роберт, Родригес
Эктор, Сун Юнхун, Сран Арвиндер
(US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) HERBERT GOLDNER ET AL.:
"Neue Reaktionen mit Nitrosouracilderivaten, II.
Synthese von 8H-Xanthenen, 8H-Xanthin-7-N-oxiden
und 3H-Pyrimido[5.4-c]-1.2.5-oxadiazinen", JUSTUS
LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, vol. 692,
no. 1, 7 April 1966 (1966-04-07), pages 134-150,
XP055134233, WEINHEIM; DE ISSN: 0075-4617,
DOI: 10.1002/jlac.19666920117, page 144; table 1;
compound 9th

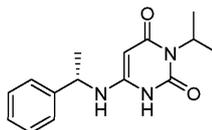
WO-A2-2004014868

US-A-5008267

SAEKI T. ET AL.: "SELECTIVE BLOCK OF
DELAYED RECTIFYING POTASSIUM CURRENT
IN THE RABBIT SINOATRIAL NODE BY A
NOVEL CLASS III ANTIARRHYTHMIC AGENT
MS-551", HEART AND VESSELS, SPRINGER,
BERLIN, DE, vol. 9, no. 2, 1 January 1994
(1994-01-01), pages 87-95, XP002049602, ISSN:
0910-8327, DOI: 10.1007/BF01751942, the whole
document

JP-A-H06128238

(57) Предложены способы лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и диастолической дисфункции, предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, представляющего собой



042175
B1

042175
B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка представляет собой заявку, которая испрашивает приоритет согласно 35 U.S.C. 119 (e) в соответствии с предварительной заявкой США № 61/838088, поданной 21 июня 2013 г., и предварительной заявкой США № 61/939655, поданной 13 февраля 2014 г., и предварительной заявкой США № 61/981366, поданной 18 апреля 2014 года, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Утверждение в отношении прав на изобретения, созданные в рамках исследования и разработки, финансируемых из федерального бюджета, не применимо

Предпосылки изобретения

Генетическая (наследственная) гипертрофическая кардиомиопатия (HCM) включает группу высокопенетрантных, моногенных, аутосомно-доминантных заболеваний миокарда. Причиной HCM является одна или несколько из более 1000 известных точечных мутаций в любом из генов структурных белков, способствующих образованию функциональной единицы миокарда, саркомера. Приблизительно у 1 из 500 человек общей совокупности населения встречается гипертрофия левого желудочка, которая не объясняется другими известными причинами (например, гипертензией или пороком клапана), и, как продемонстрировано, у многих из них имеется HCM при исключении других наследственных (например, лизосомной болезни накопления), метаболических или инфильтративных причин.

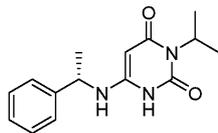
Мутации генов белков саркомера, которые приводят к HCM, являются высокопенетрантными, но наблюдается широкая вариабельность клинической степени тяжести и течения болезни. Некоторые генотипы ассоциированы с более злокачественным течением болезни, но наблюдаются значительные различия между и даже внутри семей, несущих одну и ту же мутацию. Также были отмечены половые различия, при этом у пациентов-мужчин, как правило, наблюдается более серьезное поражение, чем у пациентов-женщин. Как сообщается, несмотря на то, что у многих пациентов с HCM проявляются минимальные симптомы или они отсутствуют в течение длительных периодов времени, HCM является прогрессирующим заболеванием со значительной кумулятивной нагрузкой, связанной с тяжестью заболевания. Преобладают симптомы непереносимости физической нагрузки, и при этом они могут усугубляться упражнениями и другими движениями, повышающими частоту сердечных сокращений и/или снижающими преднагрузку. Как и в случае многих других расстройств, симптомы проявляют тенденцию к ухудшению с возрастом. Определенно, наиболее распространенным клиническим проявлением у пациентов с HCM является одышка при физической нагрузке, которая ограничивает их деятельность и может быть истощающей.

У пациентов с HCM часто проявляются симптомы при отсутствии задокументированных нарушений гемодинамики, таких как сужение выходного отдела левого желудочка (с или без митральной недостаточности). Симптомы одышки при физической нагрузке у пациентов могут резко ухудшаться в случае развития фибрилляции предсердий, часто встречающегося осложнения при HCM, которое может вызвать острый отек легких, что увеличивает риск возникновения системного артериального тромбоэмболического заболевания, в том числе инсульта. Другие неблагоприятные явления, ассоциированные с HCM, включают непереносимость гиповолемии и гиперволемии и обморок. Сопутствующая ишемическая болезнь сердца может привести к более высокому риску возникновения острого коронарного синдрома, чем у пациентов без HCM. Внезапная сердечная смерть (SCD) пациентов с HCM является одновременно и редкой, и сложно прогнозируемой, но является основной причиной нетравматической смерти молодых людей. Для переживших SCD имплантация ICD является стандартной практикой, и при этом для других пациентов с HCM применяют определение профиля риска, который, несмотря на его неточность, используется для выявления тех, для кого имплантация ICD считается целесообразной в качестве первичной профилактики.

Лекарственная терапия при HCM ограничена лечением симптомов и не устраняет основную первопричину заболевания - нарушения нормальной функции саркомера. Доступные на сегодняшний день средства терапии эффективны в отношении облегчения симптомов, но, как правило, демонстрируют сниженную эффективность по мере увеличения продолжительности заболевания. Таким образом, лечение пациентов осуществляют эмпирическим путем с помощью бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, отличных от дигидропиридиновых, и/или дигопирамида. Ни одно из этих средств не содержит в инструкции показаний, связанных с лечением HCM, и фактически нет доступных точных данных клинических исследований, которые являются основанием для их применения. Усложняет эту проблемную ситуацию тот факт, что новые лекарственные средства для терапии HCM не выявлялись в течение многих лет. Что касается пациентов со значительным гемодинамическим сужением выходного отдела (градиент в состоянии покоя >30 мм рт.ст.), то соответствующим образом выбранным пациентам, как правило, требуется хирургическая миктотомия или спиртовая абляция межжелудочковой перегородки для уменьшения гемодинамического сужения. Предусмотрены новые терапевтические средства и способы, при помощи которых удовлетворяется давно испытываемая потребность в улучшенном лечении HCM и связанных расстройств сердечно-сосудистой системы.

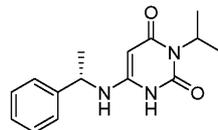
Краткое описание изобретения

В одном аспекте предусмотрен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM), предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, представляющего собой

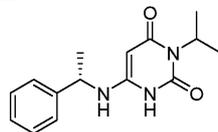


В дополнительном аспекте предусмотрен способ по первому аспекту, где указанное лечение уменьшает сужение выходного отдела левого желудочка у пациента.

В другом аспекте предусмотрен способ лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, представляющего собой



Еще в одном аспекте предусмотрен способ лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, представляющего собой



Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 приведен схематический путь синтеза описанных в настоящем документе соединений или фармацевтически приемлемых солей (фиг. 1A) и путь получения хиральных аминов (фиг. 1B).

Подробное описание изобретения

Общее.

Было обнаружено, что ряд соединений пиримидиндиона и их фармацевтически приемлемых солей снижают чрезмерную сократительную способность при состояниях гиперсокращения и/или способствуют кардиальному расслаблению сердца с диастолической дисфункцией посредством стабилизации конформации кардиального бета-миозина после гидролиза АТФ, но до прочного связывания с актиновым филаментом и высвобождения фосфата, что таким образом снижает относительное число молекул миозина, доступных для участия в фазе "эффективного удара" цикла мышечного сокращения. Таким образом, данные соединения могут улучшать эластичность сердца, уменьшать динамическое и/или статическое сужение выходного отдела левого желудочка, улучшать расслабление левого желудочка во время диастолы, снижать диастолическое давление (при наполнении) левого желудочка, снижать функциональную митральную недостаточность и/или снижать заклинивающее давление в левом предсердии и легочных капиллярах у пациентов с HCM, что помогает преодолевать истощающую одышку при физической нагрузке и/или симптомы, относящиеся к сужению выходного отдела левого желудочка (предобморочное состояние и обморок), которые часто сопровождают заболевание. Данные соединения также можно применять для лечения других расстройств сердечно-сосудистой системы.

Определения.

В контексте настоящего документа термины "лечить", "лечение" и "проведение лечения" означают любые признаки успешного лечения или уменьшения патологии, повреждения, состояния или симптома, связанного с гипертрофической кардиомиопатией, в том числе любые объективные и субъективные параметры, такие как смягчение; ремиссия; ослабление симптомов; обеспечение лучшей переносимости пациентом патологии, повреждения, состояния или симптома; снижение частоты или продолжительности патологии, повреждения, состояния или симптома; или, в некоторых ситуациях, предупреждение возникновения патологии, повреждения, состояния или симптома. Такое лечение или уменьшение может быть основано на любом объективном или субъективном параметре; в том числе, например, результате клинического обследования.

Способы лечения расстройств сердечно-сосудистой системы.

Мутации, которые приводят к HCM, вызывают существенные нарушения механизма действия миозина. Эффекты этих мутаций проявляются посредством различных механизмов, в зависимости от их локализации в гене миозина. Хорошо изученные мутации HCM, R403Q и R453C локализованы в разных участках моторного домена и вызывают различные нарушения, связанные с механизмом, которые приводят к общему результату, выраженному в увеличенной силе продукции. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения или фармацевтически приемлемые соли, опи-

санные в настоящем документе, могут непосредственно связываться с мутантными белками саркомера и корректировать их аномальное функционирование, как посредством цис-действия (путем влияния на ту же самую специфическую функцию), так и посредством транс-действия (путем изменения дополняющей функции). Как таковые, они могут обеспечивать терапевтический эффект для пациентов с HCM путем устранения гиперсокращения и/или ухудшенного расслабления, ассоциированных с этим заболеванием.

Также предусмотрен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или расстройства сердечно-сосудистой системы с одним или несколькими патофизиологическими признаками, ассоциированными с HCM. Способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут изменять естественное течение HCM и других заболеваний, а не просто временно облегчать симптомы. Механизмы, обеспечивающие клиническую пользу для пациентов с HCM, могут распространяться и на пациентов с другими формами заболевания сердечно-сосудистой системы, характеризующимися аналогичной патофизиологией, с очевидным влиянием наследственного фактора или без него. Например, эффективное лечение HCM путем улучшения расслабления желудочка во время диастолы также может быть эффективным для более широкой популяции, характеризующейся диастолической дисфункцией. Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут специфическим образом целенаправленно воздействовать на первопричины состояний или оказывать действие на другие последующие пути. Соответственно, соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также могут оказывать положительное действие в отношении пациентов, страдающих диастолической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезнью сердца, стенокардией или рестриктивной кардиомиопатией. Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут улучшать лечебное ремоделирование желудочка при гипертрофии левого желудочка, обусловленной перегрузкой объемом или давлением, например, при хронической митральной недостаточности, хроническом аортальном стенозе или хронической системной гипертензии, в сочетании со средствами терапии, направленными на устранение или ослабление первичной причины перегрузки объемом или давлением (пластика клапана/протезирование, эффективная гипотензивная терапия). Посредством снижения давления заполнения левого желудочка данные соединения могут снижать риск возникновения отека легких и дыхательной недостаточности. Сокращение или устранение функциональной митральной недостаточности и/или снижение давления в левом предсердии может снизить риск возникновения пароксизмальной или постоянной формы фибрилляции предсердий, и, вместе с тем, снизить связанный с этим риск возникновения артериальных тромбоэмболических осложнений, в том числе, но без ограничения, эмболического инсульта с вовлечением артерий большого мозга. Уменьшение или устранение динамического и/или статического сужения выходного отдела левого желудочка может снизить вероятность необходимости в терапии, связанной с редукцией перегородки как хирургическим, так и чрескожным путем, вместе со связанными с ней рисками возникновения краткосрочных или долгосрочных осложнений. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут снижать тяжесть состояния при хронической ишемии, ассоциированной с HCM, и, таким образом, снижать риск внезапной сердечной смерти (SCD) или ее аналогов у пациентов с имплантируемыми кардиовертер-дифибрилляторами (частые и/или повторяющиеся разряды ICD) и/или необходимость в потенциально токсичных антиаритмических лекарственных препаратах. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезными для снижения или устранения необходимости в сопутствующих лекарственных препаратах вместе со связанной с ними потенциальной токсичностью, межлекарственными взаимодействиями и/или побочными эффектами. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут уменьшать интерстициальный миокардиальный фиброз и/или замедлять прогрессирование, останавливать развитие или вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка.

В зависимости от заболевания, которое подлежит лечению, и состояния субъекта, соединения или фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно вводить перорально, парентерально (например, внутримышечная, интраперитонеальная, внутривенная, ICV, интрацестернальная инъекция или инфузия, подкожная инъекция или имплантат), путем имплантации (например, в случае соединения или фармацевтически приемлемой соли в сочетании со стентом), с помощью ингаляционного спрея, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным путем введения, и при этом они могут быть составлены отдельно или вместе с получением составов подходящей единицы дозирования, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и среды, соответствующие каждому пути введения.

При лечении или предупреждении состояний, при которых требуется улучшенное расслабление желудочков во время диастолы, соответствующий уровень дозы, как правило, будет составлять от приблизительно 0,001 до 100 мг на кг массы тела пациента в день, и при этом ее можно вводить в виде единичных или многократных доз. В некоторых вариантах осуществления уровень дозы будет составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мг/кг в день; причем в некоторых вариантах осуществления от приблизительно 0,05 до приблизительно 10 мг/кг в день. Подходящий уровень дозы может составлять от приблизительно 0,01 до 25 мг/кг в день, от приблизительно 0,05 до 10 мг/кг в день или от приблизи-

тельно 0,1 до 5 мг/кг в день. В пределах этого диапазона доза может составлять 0,005-0,05, 0,05-0,5 или 0,5-5,0 мг/кг в день. В некоторых вариантах осуществления для перорального введения композиции получают в форме таблеток, содержащих 1,0-1000 мг активного ингредиента, в частности, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 мг активного ингредиента для подбора дозы исходя из симптомов у пациента, подлежащего лечению. Соединения или фармацевтически приемлемые соли можно вводить согласно схеме приема 1-4 раза в день, в некоторых вариантах осуществления один или два раза в день.

Тем не менее, следует понимать, что определенный уровень дозы или частота введения дозы для любого конкретного пациента может варьировать и будет зависеть от ряда факторов, в том числе от активности используемого определенного соединения или фармацевтически приемлемой соли, метаболической стабильности и продолжительности действия этого соединения или фармацевтически приемлемой соли, возраста, массы тела, наследственных характеристик, общего состояния здоровья, пола и диеты субъекта, а также от способа и времени введения, скорости выведения, сочетания с лекарственными средствами и тяжести конкретного состояния у субъекта, лечение которого осуществляется.

Предусмотренные в настоящем документе соединения можно применять в сочетании с другими лекарственными средствами, применяемыми для лечения, предупреждения, устранения или уменьшения выраженности заболеваний или состояний, при которых применяются предусмотренные в настоящем документе соединения и композиции. Такие другие лекарственные средства можно вводить посредством пути и в количестве, обычно используемых для этого, одновременно или последовательно с предусмотренными в настоящем документе соединением или композицией. Если предусмотренное в настоящем документе соединение или композицию применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, то будет предпочтительной фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к предусмотренному в настоящем документе соединению или композиции. Соответственно, предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции включают такие, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов или терапевтических средств в дополнение к предусмотренному в настоящем документе соединению или композиции. Подходящие дополнительные активные средства включают, например: средства терапии, замедляющие прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и попытки предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); средства терапии, улучшающие сердечную деятельность путем стимуляции сократимости сердца (например, средства с положительным инотропным действием, такие как β -адренергический агонист добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и средства терапии, уменьшающие преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, в том числе, но без ограничения, блокаторы кальциевого канала, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). Массовое соотношение предусмотренного в настоящем документе соединения и второго активного ингредиента может варьировать и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет применяться эффективная доза каждого из них.

Примеры

Сокращения:

водн.: водный;

BBr_3 : трибромид бора;

CH_2Cl_2 : дихлорметан;

CH_3CN : ацетонитрил;

CH_3OH : метанол;

DIAD: диизопропилазодикарбоксилат;

DIEA: диизопропилэтиламин;

DMF: диметилформамид;

DMSO: диметилсульфоксид;

экв.: эквиваленты;

Et_3N : триэтиламин;

Et_2O : диэтиловый эфир;

$EtOH$: этанол;

$FeSO_4$: сульфат железа;

ч: час(часы);

HCl : хлористый водород;

H_2O : вода;

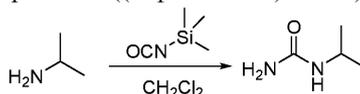
K_2CO_3 : карбонат калия;

$KHSO_4$: бисульфат калия;

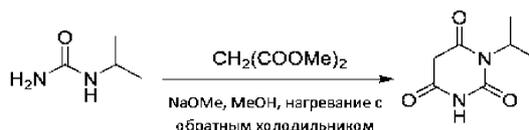
$KNCO$: изоцианат калия;

LiBr: бромид лития;
 MgSO₄: сульфат магния;
 мл: миллилитр;
 MW: микроволновая обработка (проведение реакции в микроволновом реакторе);
 NaCl: хлорид натрия;
 NaH: гидрид натрия;
 NaHCO₃: бикарбонат натрия;
 NaOEt: этоксид натрия;
 NaOH: гидроксид натрия;
 NaOMe: метоксид натрия;
 Na₂SO₄: сульфат натрия;
 NH₄Cl: хлорид аммония;
 NMP: н-метилпирролидинон;
 pH: $-\log [H^+]$;
 POCl₃: фосфорилтрихлорид;
 PPTS: п-толуолсульфонат пиридиния;
 RP-HPLC: обращенно-фазовая жидкостная хроматография высокого давления;
 RT: комнатная температура;
 SEMCl: 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид;
 TEVAC: триэтилбензиламмония хлорид;
 TFA: трифторуксусная кислота;
 THF: тетрагидрофуран;
 TLC: тонкослойная хроматография.

Пример 1. Получение (S)-3-изопропил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

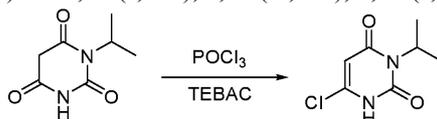


Соединение 1.1. Изопропилмочевина. К перемешиваемому раствору изопропиламина (15,3 г, 0,258 моль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (200 мл) в атмосфере аргона при 0°C по каплям добавляли триметилсилилизотиоцианат (30 г, 0,26 моль, 1,0 экв.). Полученной смеси давали достичь температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до 0°C по каплям добавляли CH₃OH (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток перекристаллизовывали из CH₃OH:Et₂O (1:20) с получением 15,4 г (58%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 103 (M+H)⁺.



Соединение 1.2. 1-Изопропилбарбитуровая кислота. К перемешиваемому раствору 1.1 (14,4 г, 0,14 моль, 1,00 экв.) в CH₃OH (500 мл) добавляли диметилмалонат (19,55 г, 0,148 моль, 1,05 экв.) и метоксид натрия (18,9 г, 0,35 моль, 2,50 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, а затем до 0°C, аккуратно доводили pH до 3 с применением концентрированной водной HCl. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали EtOH (200 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1) с получением 16,8 г (50%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 171 (M+H)⁺.

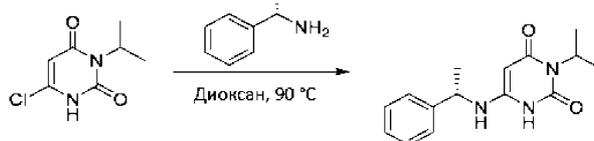
¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ 11,19 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,32 (d, J=6,0 Гц, 6H).



Соединение 1.3. 6-Хлор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В 100-мл круглодонную колбу, содержащую соединение 1.2 (11,4 г, 66,99 ммоль, 1,00 экв.), в атмосфере аргона добавляли триэтилбензиламмония хлорид (21,3 г, 93,51 ммоль, 1,40 экв.) и POCl₃ (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (150 мл) с последующим медленным добавлением H₂O (100 мл). Фазы разделяли и органический слой промывали H₂O (100 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента EtOAc/петролейного

эфира (1:1) с получением 5,12 г (40%) титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, d_6 -DMSO): δ 12,22 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 1,34 (d, $J=6,0$ Гц, 6H).

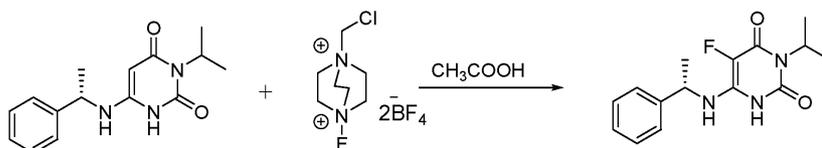


Соединение 1. (S)-3-изопропил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К раствору 6-хлор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1,3, 1,0 г, 5,31 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли (S)- α -метилбензиламин (Sigma-Aldrich, 1,43 г, 11,7 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали EtOAc (70 мл) и промывали водным 1N HCl (2 \times 50 мл) и соевым раствором (40 мл). Органический слой сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении до половины исходного объема с получением осадка. Добавляли гексан (20 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гексаном (20 мл) и сушили с получением 1,0 г (69%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES $^+$) 274 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 9,77 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 6,50 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,31 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,37 (m, 3H), 1,24 (m, 6H).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ ppm 7,39-7,20 (m, 5H), 5,01 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 1,49 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,36 (m, 6H).

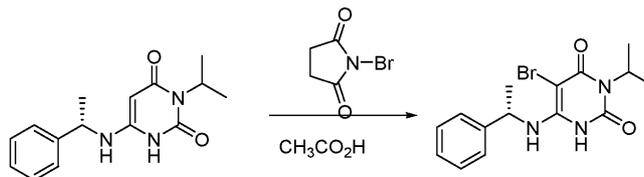
Пример 2. Получение (S)-5-фтор-3-изопропил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (2).



К раствору 1 (80 мг, 0,293 ммоль) в уксусной кислоте (2,0 мл) добавляли селектфтор (104 мг, 0,293 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали 0-50% EtOAc в гексане с получением 6 мг (7%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES $^+$) 292 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ ppm 7,36-7,24 (m, 5H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 1,54 (d, $J=8,0$ Гц, 3H), 1,39 (m, 6H).

Пример 3. Получение (S)-5-бром-3-изопропил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (3).



К раствору 1 (55 мг, 0,201 ммоль) в уксусной кислоте (1,0 мл) добавляли N-бромсукцинамид (35 мг, 0,196 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали ее при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем, элюировали 0-40% EtOAc в гексане с получением 52 мг (74%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES $^+$) 352, 354 (M+H, профиль брома) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,96 (br s, 1H), 7,43-7,28 (m, 5H), 5,28 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 1,62 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,45-1,39 (m, 6H).

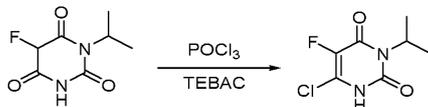
Пример 4. Получение (S)-6-((1-(3-хлорфенил)этил)амино)-5-фтор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



Соединение 4.1. 5-Фтор-1-изопропилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. В 100-мл круглодонную колбу, содержащую раствор 1.1 (1,31 г, 0,013 моль, 1,00 экв.) в CH_3OH (15 мл), добавляли диэтилфтормалонат (2,41 г, 0,014 моль, 1,05 экв.) и метоксид натрия (1,74 г, 0,032 моль, 2,50 экв.). Реакционную кол-

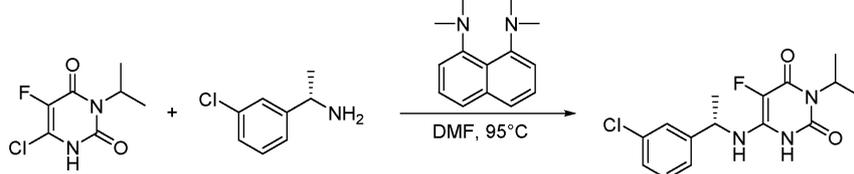
бу оснащали обратным холодильником и содержимое перемешивали в течение 4 ч на масляной бане, нагретой до 85°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили аккуратным добавлением концентрированной HCl, доводили до pH 2 путем добавления избытка концентрированной HCl. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток сушили в течение 18 ч в высоком вакууме с получением 2,65 г титльного соединения (98%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 5,53 (d, J=24,0 Гц, 1H), 4,91 (m, 2H), 1,46 (m, 6H).



Соединение 4.2. 6-Хлор-5-фтор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В оснащенный обратным холодильником 100-мл круглодонную колбу, содержащую 4.1 (2,65 г, 0,014 ммоль, 1,00 экв.), добавляли триэтилбензиламмония хлорид (4,50 г, 0,019 ммоль, 1,40 экв.) и POCl₃ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 50°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (50 мл). Медленно добавляли воду (50 мл) и разделяли слои. Органический слой промывали второй раз H₂O (100 мл), сушили с помощью безводного MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 30% EtOAc в гексане) с получением 2,67 г (93%) титльного соединения в виде белого твердого вещества.

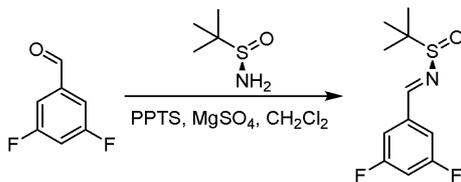
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 5,19-5,05 (m, 2H), 1,48 (d, J=7,04 Гц, 6H).



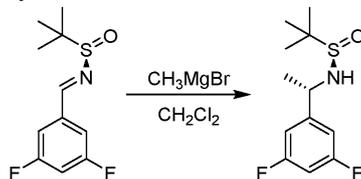
Соединение 4. (S)-6-((1-(3-хлорфенил)этил)амино)-5-фтор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К раствору 4.2 (150 мг, 0,70 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл), содержащемуся в толстостенном сосуде под давлением, добавляли (S)-3-хлор-α-метилбензиламин (150 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.) и протонную губку (190 мг, 0,90 моль, 1,25 экв.). Сосуд под давлением герметизировали и реакционную смесь нагревали до 95°C в течение 3 ч за защитным экраном. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC с использованием системы Shimadzu, Prominence LC-20AP, оснащенной колонкой Phenomenex Gemini-NX C18 (элюирование 10-90% CH₃CN/H₂O 30 мин, 20 мл/мин (оба с содержанием 0,1% TFA)). Фракции, содержащие чистое соединение, объединяли и лиофилизировали с получением 30 мг (13%) титльного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 326 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,47 (br s, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,69 (d, J=5,9 Гц, 1H), 1,59 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,43 (m, 6H).

Пример 5. Получение (S)-6-((1-(3,5-дифторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



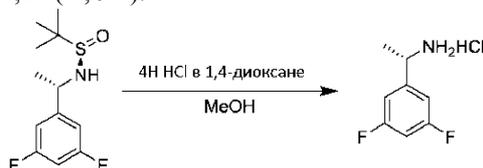
Соединение 5.1. ((R,E)-N-(3,5-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3,5-дифторбензальдегида (1,00 г, 7,04 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (0,089 г, 0,35 ммоль, 0,05 экв.), (R)-(+)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,852 г, 7,03 ммоль, 1,00 экв.) и MgSO₄ (4,2 г, 35,00 ммоль, 5,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 500 мг (29%) титльного соединения в виде желтого масла.



Соединение 5.2. (R)-N-((S)-1-(3,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Метилмагнийбромид (5,17 мл, 3 М, 2,00 экв.) по каплям добавляли к раствору 5.1 (1,9 г, 7,75 ммоль, 1,00 экв.) в

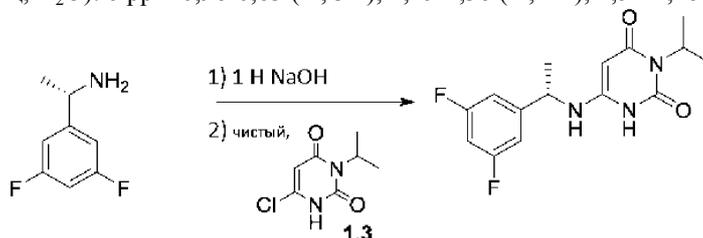
CH_2Cl_2 (50 мл) в атмосфере аргона при -48°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь тщательно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,3 г (64%) титульного соединения в виде желтого масла.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ ppm 6,92-6,81 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 9H).



Соединение 5.3. (S)-1-(3,5-дифторфенил)этан-1-амин гидрохлорид. К раствору 5.2 (1,3 г, 4,97 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3OH (10 мл) добавляли 4 N HCl в 1,4-диоксане (2,67 мл, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в CH_3OH (3 мл) и добавляли Et_2O (300 мл). Полученный осадок выделяли фильтрованием с получением 0,80 г (83%) титульного соединения.

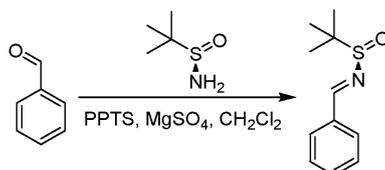
^1H -ЯМР (300 МГц, D_2O): δ ppm 6,98-6,83 (m, 3H), 4,45-4,38 (m, 1H), 1,51-1,48 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).



Соединение 5. (S)-6-((1-(3,5-дифторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Соединение 5.3 (50 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в 1N NaOH (10 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C . Спустя 1 ч смесь экстрагировали EtOAc (5×10 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток и соединение 1.3 (35,6 мг, 0,19 ммоль, 0,60 экв.) объединяли. Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением 28 мг (29%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

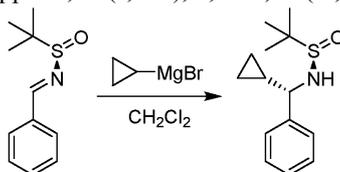
^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 9,83 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 3H), 6,54 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 1,34 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,22 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

Пример 6. Получение (S)-6-((циклопропил(фенил)метил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



Соединение 6.1. (R,E)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид. Титульное соединение получали аналогичным образом как для 5.1, за исключением того, что вместо 3,5-дифторбензальдегида использовали бензальдегид (5,0 г, 47,12 ммоль, 1,00 экв.) с получением 2,8 г (28%) титульного соединения.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 1,31 (s, 9H).



Соединение 6.2. (S)-N-((S)-циклопропил(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Титульное соединение получали с применением протокола, аналогичного протоколу, применяемому для получения 5.2, за исключением того, что вместо 5.1 и метилмагнийбромида использовали 6.1 (1,0 г, 4,78 ммоль, 1,00 экв.) и циклопропилмагнийбромид (9,6 мл, 1 M, 2,00 экв.) с получением 0,5 г (35%) титульного соединения в виде желтого масла.

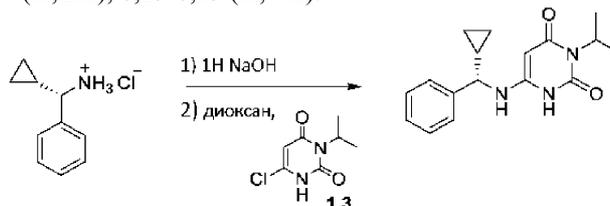
^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 7,36-7,23 (m, 5H), 3,67-3,51 (m, 2H), 1,31 (m, 10H), 0,85-0,15

(m, 4H).



Соединение 6.3. (S)-циклопропил(фенил)метанамина гидрохлорид. Титульное соединение получали с применением протокола, аналогичного протоколу, применяемому для получения 5.3, за исключением того, что вместо 5.2 использовали 6.2 (500 мг, 1,69 ммоль, 1,00 экв.) с получением 220 мг (88%) титульного соединения в виде желтого масла.

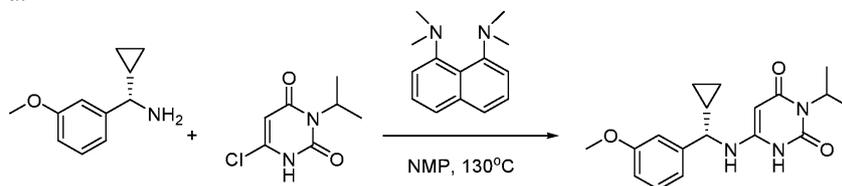
^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): δ ppm 7,37-7,31 (m, 5H), 3,53 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 1,37-1,25 (m, 1H), 0,75-0,55 (m, 1H), 0,53-0,31 (m, 2H), 0,25-0,15 (m, 1H).



Соединение 6. (S)-6-((циклопропил(фенил)метил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Титульное соединение получали с применением протокола, аналогичного протоколу, применяемому для получения 5, за исключением того, что вместо 5.3 использовали 6.3 (200 мг, 1,36 ммоль, 1,00 экв.) и в качестве растворителя использовали 1,4-диоксан. После концентрирования при пониженном давлении проводили очистку с использованием хиральной HPLC (колонка Phenomenex Lux 5 μ , Cellulose-4, 2,12*25, 5 мкм) с изократическим раствором EtOH: Гексан (1:4) в качестве элюента, с получением 22 мг (5%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES $^+$) 300 (M+H) $^+$.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 9,82 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 7,25-7,32 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 1,57 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,56-0,32 (m, 2H).

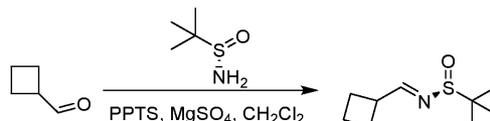
Пример 7. Получение (S)-6-((циклопропил(3-метоксифенил)метил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



Раствор 6-хлор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1.3, 50 мг, 0,265 ммоль), (S)-циклопропил-(3-метоксифенил)метиламина (Sigma-Aldrich, 104 мг, 0,587 ммоль) и протоновой губки (85 мг, 0,397 ммоль) в NMP (0,5 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь очищали с помощью препаративной RP-HPLC (система Shimadzu, Prominence LC-20AP, оснащенная колонкой Phenomenex Gemini-NX C18), элюируя 20-90% CH $_3$ CN в H $_2$ O (оба с содержанием 0,1% TFA). Фракции, содержащие чистое соединение, объединяли и лиофилизировали с получением 10 мг (11%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES $^+$) 330 (M+H) $^+$.

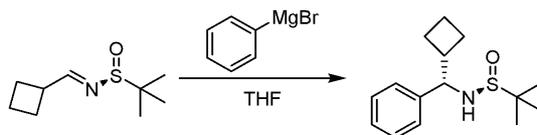
^1H -ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD): δ ppm 7,26 (t, $J=7,8$ Гц, H), 6,92-6,79 (m, 3H), 5,00 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 1,36 (d, $J=7,0$ Гц, 6H), 1,23-1,13 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H), 0,50-0,42 (m, 1H), 0,41-0,34 (m, 1H).

Пример 8. Получение (S)-6-((циклобутил(фенил)метил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



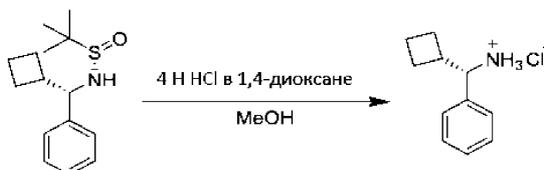
Соединение 8.1. (S,E)-N-(циклобутилметил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору циклобутанкарбальдегида (1,0 г, 11,89 ммоль, 1,00 экв.) в CH $_2$ Cl $_2$ (10 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридина (0,143 г, 0,57 ммоль, 0,05 экв.), (S)-(-)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,22 г, 10,07 ммоль, 0,85 экв.) и сульфат магния (7,14 г, 59,32 ммоль, 5,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2,0 г (90%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,08 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 4H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).



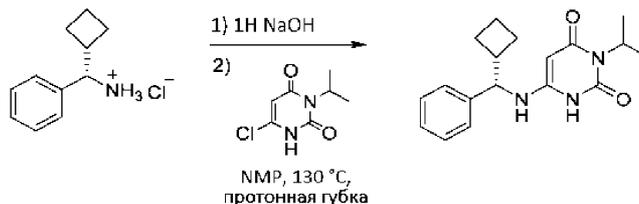
Соединение 8.2. (S)-N-((S)-циклобутил(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Фенилмагницийбромид (3 М в Et_2O , 15,3 мл, 2,00 экв.) по каплям добавляли к раствору 8.1 (4,3 г, 22,96 ммоль, 1,00 экв.) в THF (40 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч при 65°C . Затем ее охлаждали до комнатной температуры и тщательно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл) и объединенные органические слои сушили с помощью безводного Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,8 г (95%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,30-7,21 (m, 5H), 4,23 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 6H), 1,14 (s, 9H).



Соединение 8.3. (S)-циклобутил(фенил)метанамина гидрохлорид. Титульное соединение получали с применением процедуры, аналогичной процедуре, применяемой для получения 5.3, за исключением того, что вместо 5.2 использовали 8.2 (5,8 г, 0,022 моль, 1,00 экв.) с получением 3,20 г (91%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

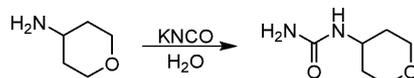
^1H -ЯМР (300 МГц, D_2O): δ ppm 7,36-7,28 (m, 5H), 4,18 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 5H).



Соединение 8. (S)-6-((циклобутил(фенил)метил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Соединение 8.3 (0,200 г, 1,24 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в 1 Н NaOH (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 25°C . Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (5×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в NMP и объединяли с 1.3 и протонной губкой и нагревали как описано для получения 7. Титульное соединение (35 мг, 9%) выделяли в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ ppm 7,38-7,26 (m, 5H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,25 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 5H), 1,36 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

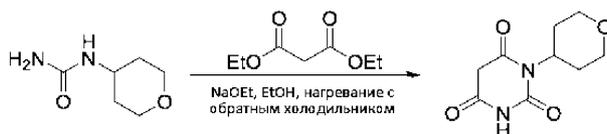
Пример 9. Получение (S)-6-((1-фенилэтил)амино)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



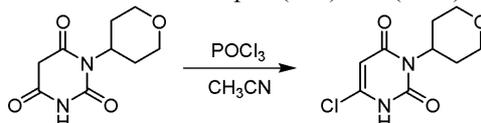
Соединение 9.1. 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)мочевина. Смесь тетрагидро-2H-пиран-4-амина (5,0 г, 49,4 ммоль, 1,0 экв.) и изоцианата калия (4,0 г, 49,5 ммоль, 1,0 экв.) нагревали с обратным холодильником в H_2O (50 мл) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли избыток NaCl , чтобы облегчить насыщение водного слоя. Осадок выделяли фильтрованием с получением необходимого продукта (1,28 г, 8,88 ммоль). Водный слой промывали EtOAc (3×15 мл) и затем концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3×100 мл). Полученное твердое вещество суспендировали в 1:4 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc}$ (100 мл) и фильтровали общий продукт четыре раза.

Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и объединяли с выделенным осадком с получением 5,01 г (70%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 145 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

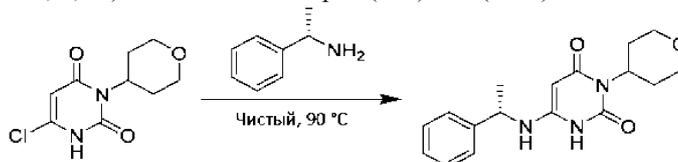
^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,14 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,85 (dt, $J=11,6, 3,6$ Гц, 2H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,38 (td, $J=11,4, 2,2$ Гц, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H).



Соединение 9.2. 1-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трион. Соединение 9.1 (2,8 г, 19,4 ммоль) растворяли в EtOH (30 мл) и добавляли диэтилмалонат (2,45 мл, 21,4 ммоль, 1,1 экв.) и NaOEt (7,55 мл, 23,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и добавляли избыток KHSO₄ для насыщения водного слоя. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 0-25% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 1,57 г смеси, содержащей титульное соединение, которую применяли без дополнительной очистки. LC/MS: масса/заряд (ES-) 211 (M-H)⁻.



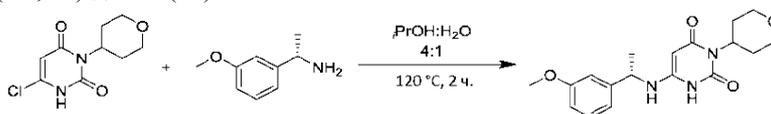
Соединение 9.3. 6-Хлор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион. К раствору 9.2 (1,57 г, 7,4 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (15 мл) добавляли POCl₃ (0,551 мл, 5,9 ммоль, 0,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Добавляли дополнительную аликвоту POCl₃ (0,4 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 3 ч. После 3 ч и 5 ч перемешивания при 80°C добавляли дополнительные аликвоты POCl₃ (0,4 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, перемешивали путем вращения сосуда с Et₂O (15 мл) и декантировали. Полученный остаток промывали Et₂O (15 мл) и декантировали до полного сливания Et₂O. Полученный остаток тщательно суспендировали в CH₃OH (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением смеси исходного материала и титульного соединения (чистота ~85%, 1,6 г). LC/MS: масса/заряд (ES-) 229 (M-H)⁻.



Соединение 9. (S)-6-((1-фенилэтил)амино)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион. Смесь 9.3 (0,15 г, 0,65 ммоль, 1 экв.) и (S)-(-)-α-метилбензиламина (470 мг, 3,88 ммоль, 6,0 экв.) перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC (0-40% CH₃CN в H₂O за 30 мин.) с последующей второй очисткой на пластине для препаративной TLC (2000 мкм) (7% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 23 мг (11%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 316 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,23 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,31-7,17 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,56-4,43 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,93-3,78 (m, 2H), 3,28 (t, J=12,1 Гц, 2H), 2,63-2,39 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,35-1,16 (m, 2H).

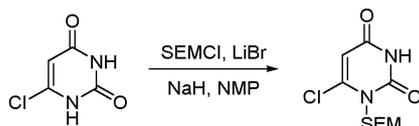
Пример 10. Получение (S)-6-((1-(3-метоксифенил)этил)амино)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона (10).



К раствору 9.3 (0,58 г, 0,25 ммоль) в смеси 2-пропанола и H₂O (4:1, 1 мл) добавляли (S)-1-(3-метоксифенил)-этиламин (0,113 г, 0,75 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в CH₃OH и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной RP-HPLC (20-100% CH₃CN в H₂O 40 мин. при 25 мл/мин.) с получением 18 мг (21%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 346 (M+H)⁺.

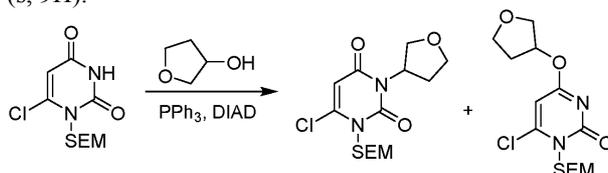
¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,15 (dd, J=8,3, 8,1 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,86 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,44 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,15 (m, 2H).

Пример 11. Получение 6-(((S)-1-фенилэтил)амино)-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона.



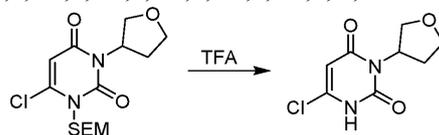
Соединение 11.1. 6-Хлор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К смеси 6-хлорурацила (3,0 г, 20,47 ммоль, 1 экв.) и LiBr (1,78 г, 20,5 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (70 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 0,82 г, 20,5 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и через капельную воронку медленно добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметила хлорид (3,75 г, 22,5 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем разбавляли EtOAc (150 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл), насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили с помощью безводного Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,2 г (57%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 299 (M+Na)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,00-8,80 (br-s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,63 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,48 (t, J=7,0 Гц, 2H), 0,01 (s, 9H).



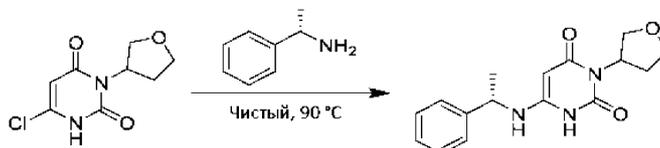
Соединение 11.2. 6-Хлор-3-(тетрагидрофуран-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К раствору 11.1 (277 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.), 3-гидрокси-тетрагидрофурана (106 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и трифенилфосфина (320 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) в THF (7,5 мл) при 0°C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,240 г, 1,2 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC (20-100% CH₃CN в H₂O с 0,1% буфером на основе муравьиной кислоты за 40 мин. при 25 мл/мин.) с получением 102 мг (29%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 347 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,92 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 3H), 3,65 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 0,95 (t, 2H), 0,01 (s, 9H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 160,7, 150,7, 145,6, 102,0, 74,8, 68,7, 67,9, 67,5, 51,9, 28,7, 18,0, 0,0.



Соединение 11.3. 6-Хлор-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Соединение 11.2 (0,50 г, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC (10% CH₃CN в H₂O за 40 мин. при 25 мл/мин.) с получением 300 мг (96%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 217 (M+H)⁺.

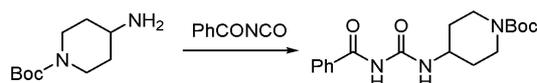
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 5,90 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,85-3,68 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).



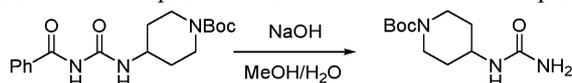
Соединение 11. 6-(((S)-1-фенилэтил)амино)-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Титульное соединение получали с применением процедуры, аналогичной процедуре, применяемой для получения 9, за исключением того, что вместо 9.3 использовали 11.3 (22 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) с получением 15 мг (50%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 302 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 10,50 (1H), 7,50-7,20 (m, 5H), 5,90 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 2,45-2,10 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,7 Гц, 3H).

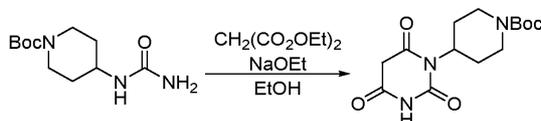
Пример 12. Получение (S)-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтиламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



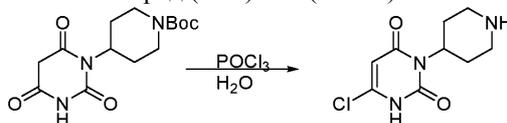
Соединение 12.1. Трет-бутил-4-(3-бензоилуреидо)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору бензоилизоцианата (4,8 г, 32,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (180 мл) при 0°C добавляли 4-амино-1-N-бос-пиперидин (6,0 г, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали. Остаток обрабатывали Et_2O (100 мл). Осадок фильтровали и промывали Et_2O с получением 5,70 г (55%) титльного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 337 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



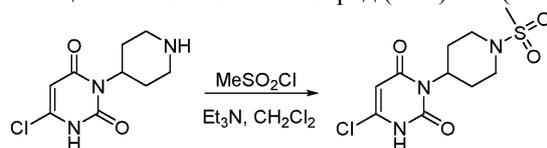
Соединение 12.2. Трет-бутил-4-уреидопиперидин-1-карбоксилат. К смеси 12.1 (5,60 г, 16,1 ммоль) в CH_3OH (70 мл) и H_2O (70 мл) порциями добавляли гидроксид натрия (11,6 г, 290 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением CH_3OH . Осадок фильтровали, промывали H_2O и сушили с получением 3,2 г (82%) титльного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 266 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.



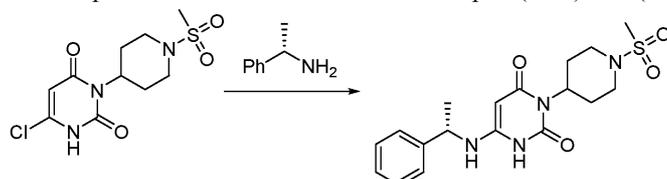
Соединение 12.3. Трет-бутил-4-(2,4,6-триоксо-тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат. К смеси 12.2 (3,63 г, 14,9 ммоль), диэтилмалоната (2,6 мл, 16,5 ммоль, 1,1 экв.) и безводного этанола (60 мл) добавляли NaOEt (21% в EtOH, 6,6 мл, 17,7 ммоль, 1,2 экв.). Смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 14 ч и концентрировали. Остаток поглощали H_2O (15 мл) и промывали EtOAc (2×30 мл). Водный слой отделяли и доводили до pH 5 концентрированной HCl . Осадок фильтровали, промывали H_2O и сушили с получением 3,70 г (80%) титльного соединения в виде грязно-белого твердого вещества LC/MS: масса/заряд (ES^+) 334 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.



Соединение 12.4. 6-Хлор-3-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К смеси 12.3 (2,55 г, 8,19 ммоль) и POCl_3 (10 мл, 100,65 ммоль) по каплям добавляли H_2O (0,41 мл, 22,78 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 30 мин и затем концентрировали. Остаток осторожно поглощали ледяной водой (20 г). К смеси порциями добавляли K_2CO_3 (~8,0 г) до pH ~7. Осадок фильтровали, промывали H_2O (20 мл) и EtOAc (50 мл). Полученное вещество сушили с получением 1,45 г (77%) титльного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 230 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



Соединение 12.5. 6-Хлор-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К смеси 12.4 (380 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.) и CH_2Cl_2 (8 мл) добавляли Et_3N (0,70 мл, 4,95 ммоль, 3 экв.) и метансульфонил хлорид (0,23 мл, 2,5 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем гасили H_2O (3 мл) с получением осадка. Осадок фильтровали и промывали CH_2Cl_2 (3×3 мл). Фильтрат концентрировали до ~1,5 мл. После фильтрования второго осадка следовало промывание H_2O (2×1 мл) и CH_2Cl_2 (3×2 мл). Осадки объединяли с получением 320 мг (63%) титного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 308 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

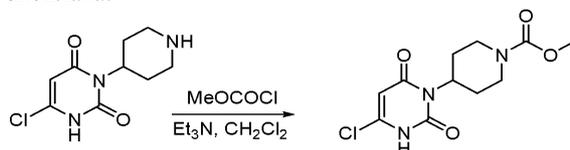


Соединение 12. (S)-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтиламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 12.5 (20 мг, 0,065 ммоль) и (S)- α -метилбензиламина (180 мг, 1,5 ммоль, 23 экв.)

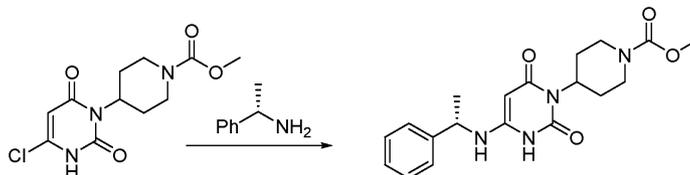
перемешивали при 125°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в CH₃OH и фильтровали. Фильтрат очищали с применением препаративной RP-HPLC, элюируя в линейном градиенте 20-100% CH₃CN в H₂O (0,1% буфер на основе муравьиной кислоты) в течение 40 мин с получением 16 мг (63%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 393 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,40 (br s, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,70 -2,62 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 13. Получение (S)-метил 4-(2,6-диоксо-4-(1-фенилэтиламино)-2,3-дигидропиримидин-1(6H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата.



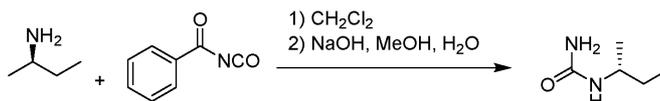
Соединение 13.1. Метил-4-(4-хлор-2,6-диоксо-2,3-дигидропиримидин-1(6H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат. К смеси 12.4 (115 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли Et₃N (0,14 мл, 1,5 ммоль, 3,0 экв.) и затем метилхлорформиат (95 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли CH₂Cl₂ (8 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1 мл), H₂O (1 мл), соевым раствором (1 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄ и концентрировали с получением 105 мг (73%) грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 288 (M+H)⁺.



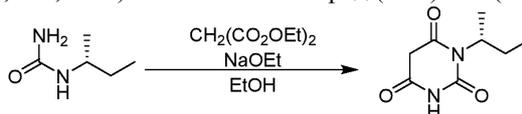
Соединение 13. (S)-метил-4-(2,6-диоксо-4-(1-фенилэтиламино)-2,3-дигидропиримидин-1(6H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат. Смесь 13.1 (58 мг, 0,20 ммоль) и (S)-α-метилбензиламина (240 мг, 1,5 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. Титульное соединение получали с применением процедуры, аналогичной процедуре, применяемой для получения 9, с получением 40 мг (63%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 373 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 5H), 5,75 (br s, 1), 4,80 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,7 Гц, 3H).

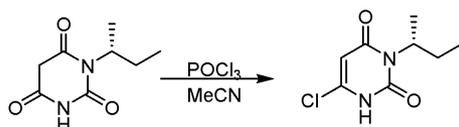
Пример 14. Получение 3-(R)-втор-бутил-6-((S)-1-(3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



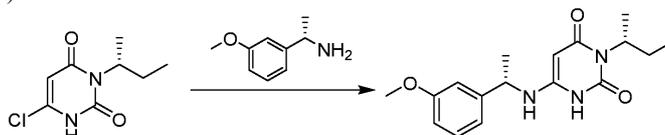
Соединение 14.1. (R)-1-втор-бутилмочевина. Бензоилизоцианат (5,36 г, 36,5 ммоль, 1,05 экв.) растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и охлаждали до 0°C в ледяной ванне. В процессе перемешивания аккуратно добавляли (R)-бутан-2-амин (2,54 г, 34,7 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После того, как реакция была признана завершённой, смесь концентрировали. Остаток суспендировали в Et₂O (20 мл) и фильтровали. Твердое вещество поглощали смесью 1:1 CH₃OH и H₂O (200 мл) с последующим добавлением NaOH (6,9 г, 174 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. CH₃OH выпаривали из раствора и собирали полученный осадок (1,66 г, 39%). LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 117 (M+H)⁺.



Соединение 14.2. (R)-1-втор-бутилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. Соединение 14.1 (1,66 г, 14,3 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли диэтилмалонат (1,8 мл, 15,7 ммоль, 1,1 экв.) и NaOEt (5,6 мл, 17,1 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (20 мл) и затем выпариванием удаляли EtOH. Добавляли KHSO₄ (избыток) для насыщения водного слоя, который затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили с помощью безводного MgSO₄ и концентрировали с получением 1,6 г (61%) титульного соединения в виде неочищенного остатка, который применяли без дополнительной очистки. LC/MS: масса/заряд (ES⁻) 183 (M-H)⁻.



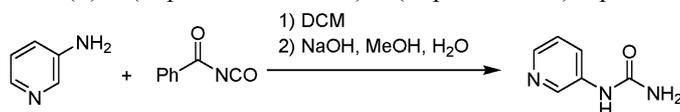
Соединение 14.3. (R)-3-втор-бутил-6-хлорпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 14.2 (1,6 г, 8,7 ммоль, 1 экв.) и POCl_3 (648 мкл, 7,0 ммоль, 0,8 экв.) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество POCl_3 (0,8 экв.) и перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, тщательно гасили CH_3OH (10 мл), перемешивали в течение 30 мин и очищали с помощью нормально-фазовой HPLC 0-25% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ с последующим промыванием CH_3OH . Продукт и исходный материал элюировали совместно. Смесь концентрировали, остаток поглощали CH_3CN (10 мл) и добавляли POCl_3 (648 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь тщательно гасили с помощью CH_3OH (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали с помощью нормально-фазовой HPLC с применением предыдущего условия, концентрировали и сушили в вакууме с получением 450 мг (32%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES-) 201 (M-H)⁻.



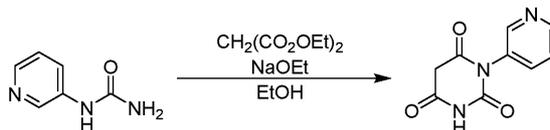
Соединение 14. 3-(R)-втор-бутил-6-((S)-1-(3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 14.3 (150 мг, 0,74 ммоль, 1,0 экв.) в чистом (S)-1-(3-метоксифенил)этанамине (400 мкл) перемешивали в течение ночи при 90°C . Реакционную смесь очищали с применением препаративной RP-HPLC на системе очистки Agilent в градиенте 0-40% CH_3CN в H_2O в течение 45 мин с получением 13 мг (6%) титульного соединения грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 318 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 9,79 (s, 1H), 7,28 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,84 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,51 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,70 (t, J=7,4 Гц, 3H).

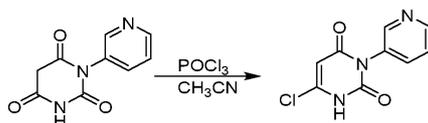
Пример 15. Получение (S)-6-(1-фенилэтиламино)-3-(пиридин-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



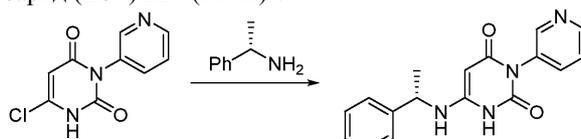
Соединение 15.1. 1-(Пиридин-3-ил)мочевина. Бензоилизоцианат (3,28 г, 22,3 ммоль, 1,05 экв.) поглощали CH_2Cl_2 (30 мл) и охлаждали до -10°C . Во время перемешивания порциями добавляли пиридин-3-амин (2 г, 21,2 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После того, как реакция была признана завершённой, ее концентрировали и затем поглощали 1:1 смесью CH_3OH и H_2O (100 мл) с последующим добавлением NaOH (4,25 г, 106,3 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали досуха, а затем три раза подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Смесь 10% CH_3OH в EtOAc (100 мл) добавляли к твердому веществу и перемешивали в течение 10 мин с последующим фильтрованием. Твердое вещество суспендировали и фильтровали два дополнительных раза. Объединенные фильтраты еще раз фильтровали для удаления любых твердых веществ, которые проходили через фильтр, и концентрировали. Остаток измельчали с EtOAc (5 мл) и сушили в вакууме с получением 3,5 г неочищенного материала (грязно-белого твердого вещества), который использовали без дополнительной очистки. LC/MS: масса/заряд (ES+) 138 (M+H)⁺.



Соединение 15.2. 1-(Пиридин-3-ил)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. Соединение 15.1 (3,0 г, 21,8 ммоль, 1,0 экв.) поглощали EtOH (20 мл) с последующим добавлением диэтилмалоната (2,75 мл, 24,1 ммоль, 1,1 экв.) и NaOEt (8,5 мл, 26,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Медленно добавляли воду (100 мл) с последующим аккуратным добавлением бикарбоната натрия (8 г). Полученную смесь промывали три раза EtOAc . Водный слой концентрировали до 50 мл и добавляли CH_3OH (150 мл). Осадок удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 0-25% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 1,70 г (38%) титульного соединения в виде светлого желтоватого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 206 (M+H)⁺.



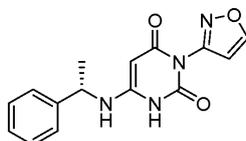
Соединение 15.3. 6-Хлор-3-(пиридин-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 15.2 (700 мг, 3,41 ммоль, 1,0 экв.) и POCl_3 (255 мкл, 2,7 ммоль, 0,8 экв.) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество POCl_3 (0,8 экв.) и продолжали перемешивать при 90°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество POCl_3 (1,6 экв.) с последующим аккуратным добавлением H_2O (150 мкл, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и твердое вещество тщательно промывали CH_3OH (1 мл). К фильтрату добавляли этилацетат (20 мл) и полученный осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 230 мг (30%) титульного соединения в виде светлого желтоватого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 224 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Соединение 15. (S)-6-(1-фенилэтиламино)-3-(пиридин-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 15.3 (100 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.) в чистом (S)-(-)- α -метилбензилаmine (500 мкл) перемешивали в течение ночи при 100°C . После охлаждения реакционную смесь очищали с применением препаративной RP-HPLC на системе очистки Agilent в градиенте 0-40% CH_3CN в H_2O в течение 45 мин, с последующей второй очисткой на пластине для препаративной TLC (2000 мкм) с помощью 7% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ с получением 39,5 мг (28%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 309 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 11,15 (s, 1H), 8,49 (dd, $J=4,8$, 1,4 Гц, 1H), 8,34 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,44 (dd, $J=8,1$, 4,8 Гц, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 1,39 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

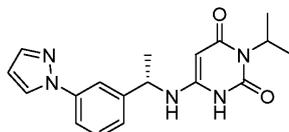
Пример 16. Получение (S)-3-(изооксазол-3-ил)-6-(1-фенилэтиламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (16).



Титульное соединение получали с применением процедур, аналогичных процедурам, применяемым для получения соединения 15, за исключением того, что вместо пиридин-3-амина использовали изооксазол-3-амин. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 299 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,38 (d, $J=3,9$ Гц, 4H), 7,28 (dd, $J=8,4$, 4,3 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,74-4,52 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 1,44 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 17. Получение (S)-6-((1-(3-(1H-пиразол-1-ил)фенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (17).



Титульное соединение получали согласно сочетанию по Ульману (P.E. Fanta. "The Ullmann Synthesis of Biaryls". Synthesis, 1974, 9-21) 35 с 1H-пиразолом в присутствии йодида меди, карбоната цезия и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина.

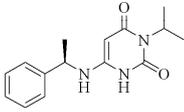
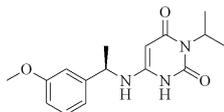
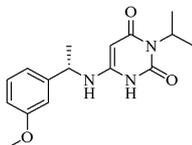
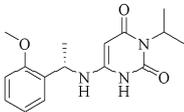
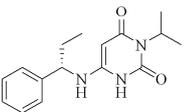
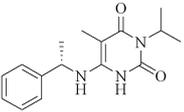
LC/MS: масса/заряд (ES^+) 340 ($\text{M}+\text{H}^+$).

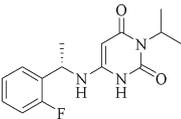
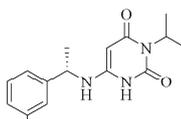
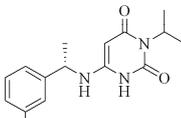
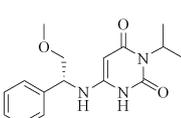
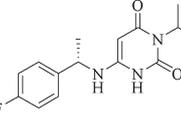
^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ppm 8,26 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,58 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,37 (m, 6H).

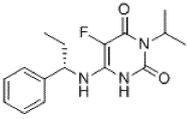
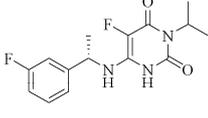
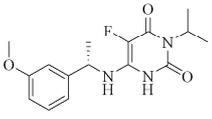
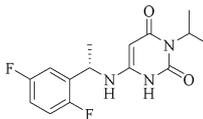
Пример 18. Получение дополнительных соединений пиримидиндиона.

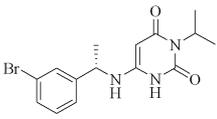
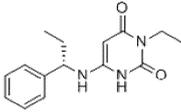
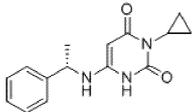
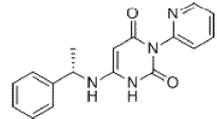
Соединения из табл. 1 получали согласно описанным выше примерам.

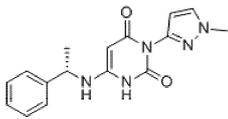
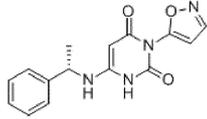
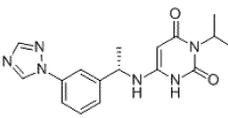
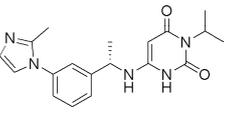
Таблица 1
Соединения и аналитические данные

Структура	№ соединения ---- Сравн. пример	Наблюдаемые данные масс и/или ¹ H ЯМР
	19R ---- 1	274 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,42-7,22 (m, 5H), 5,06-4,94 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 1,49 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,36 (m, 6H).
	20R ---- 1	304 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ ppm 10,39 (br s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 3H), 5,31 (br s, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,48-4,34 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,51 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,44-1,38 (m, 6H).
	21 ---- 1	304 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,26 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,45 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 6H).
	22 ---- 1	304 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,29-7,17 (m, 1H), 7,00 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,45 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,38-1,34 (m, 6H).
	24 ---- 1	288 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,76 (br s, 1H), 7,41-7,13 (m, 5H), 6,50 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,24 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 2H), 1,35-1,10 (m, 6H), 0,83 (m, 3H).
	25 ---- 1	288 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 7,46-7,29 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,27 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,08 (br s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,46 (m, 3H), 1,29 (m, 6H).

	<p style="text-align: center;">26 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ ppm 10,45 (br s, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,16-7,01 (m, 2H), 5,13 (dt, J=13,8, 7,0 Гц, 1H), 4,99 (br s, 1H), 4,74-4,63 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,43 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">27 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ ppm 10,28 (br s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,06 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 1,53 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,46-1,37 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">28 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">308 (M+H)⁺</p> ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,39-7,31 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,50 (q, J=6,7 Гц, 1H), 1,48 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 6H).
	<p style="text-align: center;">29 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺</p> ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,38-7,26 (m, 5H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,56 (dd, J=7,4, 3,9 Гц, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,36 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">30 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,34 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 5,07-4,95 (m, 1H), 4,50 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,48 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,37 (m, 6H).

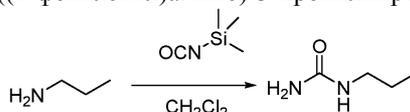
	<p style="text-align: center;">31</p> <p style="text-align: center;">----</p> <p style="text-align: center;">4 & 5</p>	<p style="text-align: center;">306 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,70 (br s, 1H), 7,39-7,22 (m, 5H), 5,19-5,07 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,73-4,61 (m, 1H), 1,88 (dq, J=14,3, 7,0 Гц, 2H), 1,45 (m, 6H), 0,96 (t, J=7,4 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">32</p> <p style="text-align: center;">----</p> <p style="text-align: center;">4 & 5</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,89 (br s, 1 H), 7,40-7,29 (m, 1 H), 7,13-6,95 (m, 3 H), 5,12 (m, 1 H), 5,02-4,87 (m, 1 H), 4,82-4,69 (m, 1 H), 1,59 (d, J=6,7 Гц, 3 H), 1,42 (m, 6 H),</p>
	<p style="text-align: center;">33</p> <p style="text-align: center;">----</p> <p style="text-align: center;">4 & 5</p>	<p style="text-align: center;">322 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,50 (br s, 1H), 7,30 (dd, J=9,00, 7,83 Гц, 1H), 6,93-6,90 (m, 3H), 5,19-5,04 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,59 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,43 (d, J=7,0 Гц, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">34</p> <p style="text-align: center;">----</p> <p style="text-align: center;">6</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,74 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 1,49-1,42 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,28-1,26 (d, J=6,9 Гц, 6H).</p>

	<p style="text-align: center;">35 ----- 6</p>	<p style="text-align: center;">352 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,59 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,9 Гц, 6H).
	<p style="text-align: center;">36 ----- 1 & 5</p>	
	<p style="text-align: center;">37 ----- 1 & 5</p>	<p style="text-align: center;">272 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,83 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).
	<p style="text-align: center;">38 ----- 15</p>	<p style="text-align: center;">309 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 10,92 (s, 1H), 8,57-8,42 (m, 1H), 7,85 (ddd, J=7,8, 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,46-7,31 (m, 5H), 7,32-7,19 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 4,67-4,52 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 3H).

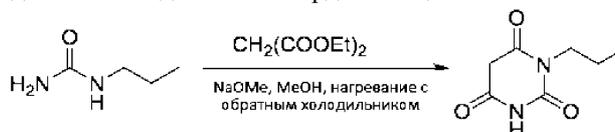
	<p style="text-align: center;">39</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">15</p>	<p style="text-align: center;">312 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 7,65 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 5H), 7,32-7,24 (m, 1H), 6,77 (d, J=5,9 Гц, 1H), 6,04 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,7 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">40</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">15</p>	<p style="text-align: center;">299 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 11,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 4H), 7,31-7,04 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">41</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">17</p>	<p style="text-align: center;">341 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ ppm 10,42 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 1,59 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,44 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">42</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">17</p>	<p style="text-align: center;">354 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,44 (d, J=9,2 Гц, 3H), 1,28 (d, J=9,2 Гц, 6H).

	43 ---- 17	359 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,61 (bs, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,69-4,43 (m, 3H), 4,34 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,28 (m, 6H).
	44 ---- 15	314 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,28-7,13 (m, 5H), 4,52 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 1H).
	45 ---- 15	308 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,43-7,17 (m, 6H), 7,12 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,05 (d, J=6,8 Гц, 2H), 5,55 (br s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H).
	46 ---- 15	260 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,37-7,30 (m, 4H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,81 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,50 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,11 (t, J=7,0 Гц, 3H).
	47 ---- 15	246 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 10,02 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,52 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 48. Получение (S)-6-((1-фенилэтил)амино)-3-пропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

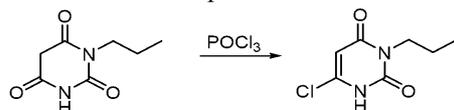


Соединение 48.1. 1-Пропилмочевина. К перемешиваемому раствору н-пропиламина (2,15 г, 36,5 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (35 мл) при 0°C по каплям добавляли триметилсилилизоцианат (4,94 г (чистота 85%), 36,5 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч и затем охлаждали до 0°C. Охлажденную смесь гасили добавлением по каплям CH₃OH (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество суспендировали в Et₂O (30 мл) и фильтровали. Твердое вещество дополнительно промывали Et₂O (30 мл) и сушили с получением 2,0 г (38%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

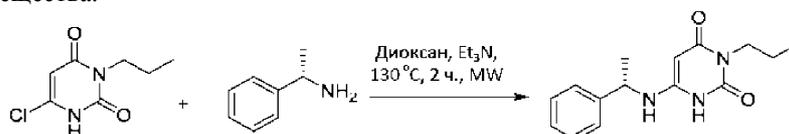


Соединение 48.2. 1-Пропилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. К 48.1 (600 мг, 5,88 ммоль, 1,00 экв.) в CH₃OH (1 мл) добавляли диэтилмалонат (960 мг, 6,0 ммоль, 1,02 экв.) и метоксид натрия (1 мл, 25% NaOCH₃ в CH₃OH по массе). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали и аккуратно доводили смесь до pH 3 концентрированной HCl.

Удаляли летучие вещества и добавляли H₂O (10 мл). Твердое вещество осаждали и фильтровали. Затем дополнительно промывали дополнительным количеством H₂O (10 мл) и сушили с получением 560 мг (56%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.



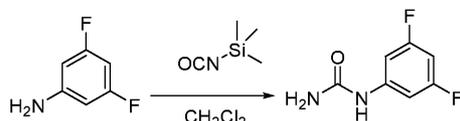
Соединение 48.3. 6-Хлор-3-пропилпириимидин-2,4(1H,3H)-дион. Соединение 48.2 (560 мг, 3,30 ммоль) и POCl₃ (2 мл) добавляли в толстостенный сосуд под давлением который затем герметизировали. Полученный раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 50 мин. за защитным экраном. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли CH₂Cl₂ (30 мл), который затем удаляли при пониженном давлении. Дополнительно один раз осуществляли добавление и выпаривание CH₂Cl₂ (30 мл), а затем полученный остаток разбавляли CH₂Cl₂ (50 мл). К органическому слою аккуратно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл). Слои разделяли и органические слои дополнительно промывали H₂O (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, с использованием 10% EtOAc в CH₂Cl₂) с получением 160 мг (26%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.



Соединение 48. (S)-6-((1-фенилэтил)амино)-3-пропилпириимидин-2,4(1H,3H)-дион. К 48.3 (160 мг, 0,85 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли Et₃N (200 мкл) и (S)- α -метилбензиламин (235 мг, 1,94 ммоль, 2,3 экв.). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и концентрировали. Полученный остаток обрабатывали смесью 8:3 H₂O:CH₃CN, в результате чего происходило осаждение. Твердое вещество фильтровали и последовательно промывали H₂O (10 мл) и EtOAc (10 мл). Твердое вещество сушили с получением 67 мг (29%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 274 (M+H)⁺.

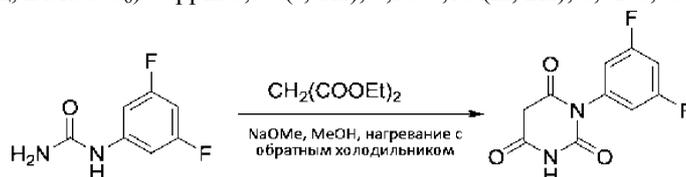
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,92 (br s, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 6,54 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,50 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,54 (dd, J=8,0, 6,9 Гц, 2H), 1,42-1,36 (m, 5H), 0,76 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 49. Получение (S)-3-(3,5-дифторфенил)-6-((1-фенилэтил)амино)пириимидин-2,4(1H,3H)-диона.



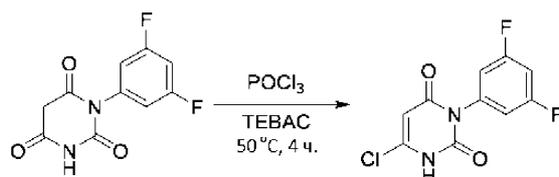
Соединение 4 9.1. 1-(3,5-дифторфенил)мочевина. К перемешиваемому раствору 3,5-дифторанилина (4,0 г, 31 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (50 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре по каплям добавляли триметилсилилоцианат (3,56 г, 30,90 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и гасили путем добавления по каплям CH₃OH (50 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюирование с помощью CHCl₃/CH₃OH (10:1-7:1)) с получением 2,0 г (38%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 1H), 6,07 (br s, 2H).



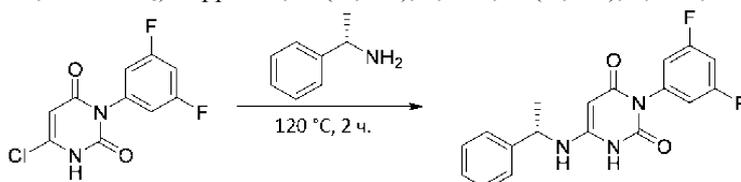
Соединение 49.2. 1-(3,5-Дифторфенил)пириимидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. К перемешиваемому раствору 4 9.1 (1,6 г, 0,0093 моль, 1,1 экв.) в CH₃OH (20 мл) добавляли диэтилмалонат (1,4 г, 0,0087 моль, 1,0 экв.) и метоксид натрия (1,25 г, 0,0231 моль, 2,7 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C. После охлаждения до температуры окружающей среды аккуратно доводили pH до 5 с применением водной 1 Н HCl. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали CH₃OH (50 мл) и полученное твердое вещество выделяли фильтрованием с получением 700 мг (31%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 11,66 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 3,77 (s, 2H).



Соединение 49.3. 6-Хлор-3-(3,5-дифторфенил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В 25-мл круглодонную колбу в атмосфере аргона, содержащую 49.2 (740 мг, 3,08 ммоль, 1,00 экв.) добавляли триэтилбензиламмония хлорид (840 мг, 1,20 экв.) и POCl_3 (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали и гасили аккуратным добавлением воды/льда (20 мл). Доводили pH раствора до 5 при помощи 2 Н гидроксида натрия. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×10 мл) и объединяли органические слои. Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Это давало 500 мг (неочищенного) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

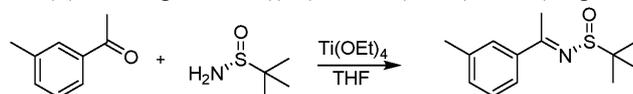
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 12,60 (br, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,05 (s, 1H).



Соединение 49. (S)-3-(3,5-дифторфенил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К 49.3 (2 00 мг, 0,77 ммоль) добавляли (S)- α -метилбензиламин (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Реакционную смесь разбавляли DMF (3 мл) и неочищенный продукт (100 мг) очищали с помощью препаративной RP-HPLC со следующими условиями: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, H_2O с 0,05%TFA и CH_3CN (40,0% CH_3CN до 90,0% за 10 мин.). Это давало 21,6 мг (8%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 10,25 (br s, 1H), 7,38-7,35 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,76 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,59 (quin, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 1,42 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

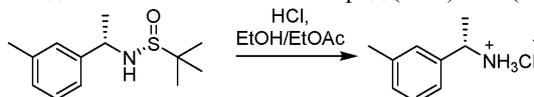
Пример 50. Получение (S)-3-изопропил-6-((1-(*m*-толил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



Соединение 50.1. (R,E)-2-метил-N-(1-(*m*-толил)этилиден)пропан-2-сульфинамид. К перемешиваемому раствору 1-(3-метилфенил)этанола (1,61 г, 12,0 ммоль, 1,00 экв.) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (1,94 г, 14 ммоль, 1,33 экв.) в THF (50 мл) по каплям добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3,19 г, 14 ммоль, 1,17 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 60°C, охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюирование 0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением 1,51 г (53%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 238 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



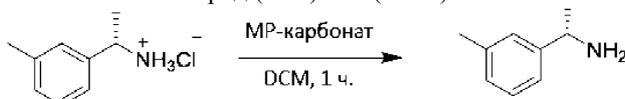
Соединение 50.2. (R)-2-метил-N-((S)-1-(*m*-толил)этил)пропан-2-сульфинамид. К раствору 50.1 (1,51 г, 6,37 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C в атмосфере N_2 добавляли L-селектрид (по каплям, 10 мл, 1,0 М в THF, 10 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0°C, перемешивали в течение 1 ч и тщательно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюирование 0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением 0,85 г (56%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 240 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



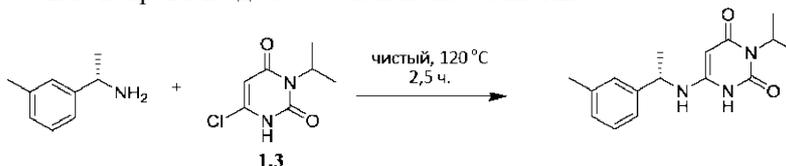
Соединение 50.3. (S)-1-(*m*-толил)этан-1-амино гидрохлорид. К абсолютному EtOH (10 мл) добавляли AcCl (1,5 мл, по каплям).

Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли к 50.2 (0,85 г, 3,56 ммоль) в EtOH (3 мл).

Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды и концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в Et₂O и фильтровали. Твердое вещество промывали дополнительным количеством Et₂O и сушили с получением 402 мг (66%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 136 (M+H)⁺.



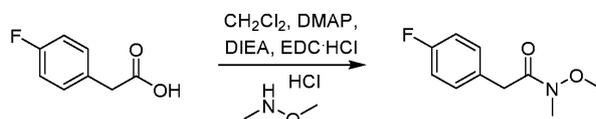
Соединение 50.4. (S)-1-(m-толил)этан-1-амин. К перемешиваемому раствору 50.3 (205 мг, 1,20 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли MP-карбонат (1,0 г, 3,18 ммоль/г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем фильтровали. Гранулы твердого вещества промывали дополнительными 10 мл CH₂Cl₂ и объединенные фильтраты концентрировали с получением титульного соединения, которое было направлено далее без какой-либо очистки.



Соединение 50. (S)-3-изопропил-6-((1-(m-толил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К 50.4 (предположительно ~1,2 ммоль, исходя из предыдущей реакции, 2,0 экв.) в 0,5-2,0 мл пробирке для микроволнового реактора добавляли соединение 1.3 (110 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.). Пробирку для микроволнового реактора герметизировали и нагревали при 120°C за защитным экраном в течение 2,5 ч. После остывания (до ~60°C) к реакционной смеси добавляли NMP (2,5 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком и нагревали (до ~60°C) до полного растворения твердого вещества. Полученный раствор охлаждали до 40°C и добавляли смесь 3:1 H₂O/CH₃CN (5 мл). Твердое вещество осаждали и собирали фильтрованием. Светло-бежевое твердое вещество далее промывали H₂O и сушили с получением 97 мг (57%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 288 (M+H)⁺.

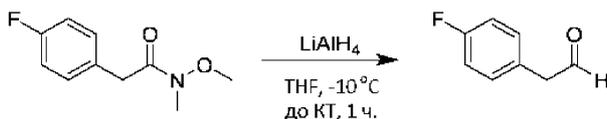
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,73 (br s, 1H), 7,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,42 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).

Пример 51. Получение (S)-6-((1-(4-фторфенил)пропан-2-ил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

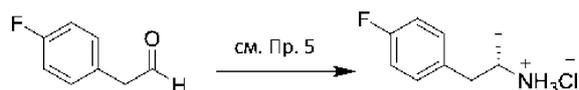


Соединение 51.1. 2-(4-Фторфенил)-N-метокси-N-метилацетамид. К перемешиваемому раствору 2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (15 г, 97,32 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (300 мл) добавляли метокси(метил)амин гидрохлорид (11,1 г, 113,79 ммоль, 1,20 экв.), 4-диметиламинопиридин (12 г, 98,22 ммоль, 1,00 экв.), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид (28,2 г, 147,10 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (37,5 г, 290,14 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли EtOAc (150 мл). Органические слои промывали водной 1 N HCl (2×150 мл) и соевым раствором (2×150 мл). Затем их сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюируя EtOAc/петролейным эфиром (1:3)). Это давало 18 г (88%) титульного соединения в виде желтого масла.

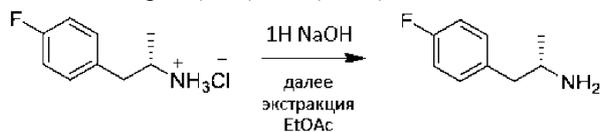
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 7,29-7,25 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).



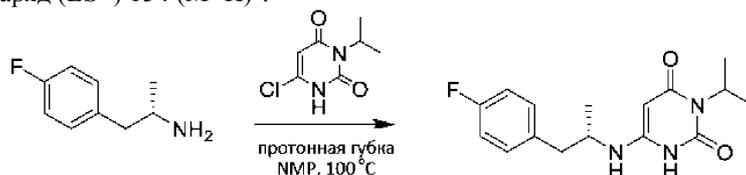
Соединение 51.2. 2-(4-Фторфенил)ацетальдегид. К перемешиваемому раствору 51.1 (3 г, 15,21 ммоль, 1,00 экв.) в THF (60 мл) в атмосфере аргона при -10°C добавляли LiAlH₄ (1,15 г, 30,30 ммоль, 2,00 экв.) несколькими порциями (ОСТОРОЖНО...ЭКЗОТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до -10°C. Затем реакционную смесь гасили аккуратным добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (50 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и экстрагировали фильтрат EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,5 г (неочищенного) титульного соединения в виде желтого масла.



Соединение 51.3. (S)-1-(4-фторфенил)пропан-2-амина гидрохлорид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 5.3, с использованием 51.2 вместо 3,5-дифторбензальдегида. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 154 (M+H)⁺.



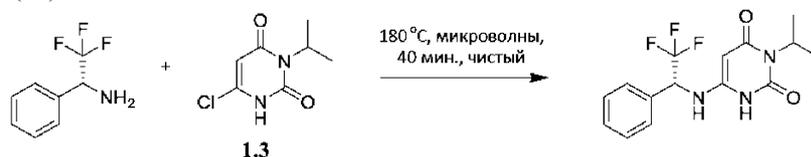
Соединение 51.4. (S)-1-(4-фторфенил)пропан-2-амин. К водному раствору 1 Н NaOH (5 мл) добавляли 51.3 (300 мг, 1,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение одного часа при 25°C. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 160 мг (65%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 154 (M+H)⁺.



Соединение 51. (S)-6-((1-(4-фторфенил)пропан-2-ил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К перемешиваемому раствору 51.4 (160 мг, 1,04 ммоль, 2,00 экв.) в NMP (0,5 мл) добавляли 1.3 (99 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) и протонную губку (168 мг, 0,78 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток (100 мг) очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением 30 мг (19%) титульного соединения в виде серого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 306 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,81 (br s, 1H), 7,27 (dd, J=8,8, 5,6 Гц, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 5,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 2,74 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,31 (d, J=6, 8 Гц, 6H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 3H).

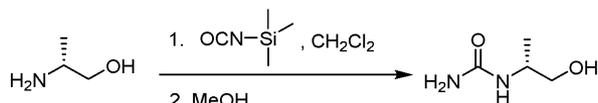
Пример 52. Получение (R)-3-изопропил-6-((2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (52).



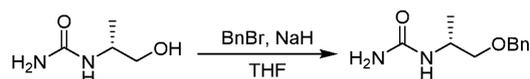
В 0,2-0,5 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли 1.3 (85 мг, 0,45 ммоль) и (R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтан-1-амин (200 мкл, избыток). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 180°C в микроволновом реакторе в течение 40 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем добавляли NMP (1 мл) до полного растворения твердого вещества. Далее добавляли 2:1 смесь H₂O/CH₃CN (6 мл), в результате чего происходило осаждение. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали H₂O и сушили с получением 50 мг (34%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 328 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,79 (br s, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 5,66-5,56 (m, 2H), 4,92-4,87 (m, 2H), 1,28-1,25 (m, 6H).

Пример 53. Получение 3-((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)-6-(((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

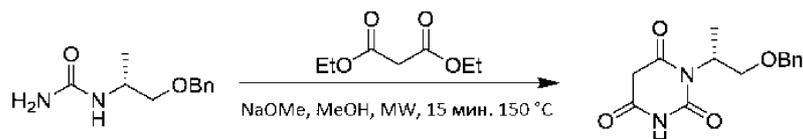


Соединение 53.1. (R)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)мочевина. К перемешиваемому раствору (R)-(-)-2-амино-1-пропанола (0,65 г, 8,68 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (10 мл) в атмосфере N₂ при 0°C по каплям добавляли триметилсилилизотиоцианат (1,00 г, 8,68 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, медленно нагревая до комнатной температуры. После охлаждения до 0°C по каплям добавляли CH₃OH (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения (1,02 г, 99%) в виде белого твердого вещества.



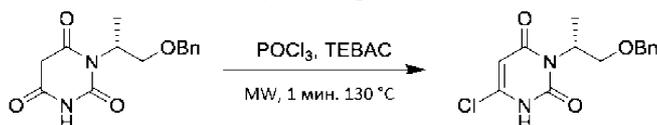
Соединение 53.2. (R)-1-(1-(бензилокси)пропан-2-ил)мочевина. К суспензии гидрида натрия (0,52 г, 13,2 ммоль, 1,5 экв.) в THF (10 мл) при 0°C добавляли 53.1 (1,02 г, 8,67 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. при 0°C в атмосфере N₂ и затем добавляли бромистый бензил (1,03 мл, 8,67 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, медленно нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили H₂O (3 мл) и экстрагировали в EtOAc (15 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (10% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 510 мг (28%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 209 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 7,42-7,27 (m, 5H), 4,79 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,52 (d, J=2,7 Гц, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,51 (dd, J=9,4, 3,9 Гц, 1H), 3,40 (dd, J=9,2, 5,3 Гц, 1H), 1,19 (d, J=7,0 Гц, 3H).



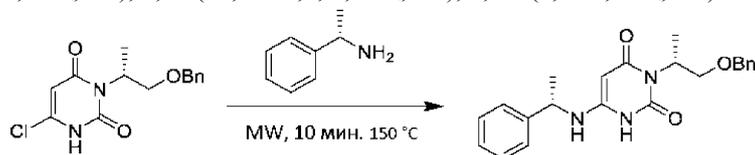
Соединение 53.3. (R)-1-(1-(бензилокси)пропан-2-ил)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. В пробирку для микроволнового реактора, содержащую 53.2 (0,51 г, 2,42 ммоль, 1 экв.) в CH₃OH (10 мл), добавляли диэтилмалонат (2,55 г, 2,55 ммоль, 1,05 экв.) и далее метоксид натрия (25% по массе раств. в CH₃OH, 1,31 г, 6,06 ммоль, 2,5 экв.). Закрывали пробирку и нагревали реакционную смесь в микроволновом реакторе в течение 15 мин. при 150°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили H₂O (2 мл) и доводили pH до 3 концентрированной HCl. Реакционную смесь переносили в круглодонную колбу и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (5% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 0,62 г (92%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 277 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,52 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,45 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,02 (t, J=9,8 Гц, 1H), 3,56 (q, J=1,57 Гц, 2H), 1,37 (d, J=7,00 Гц, 3H).



Соединение 53.4. (R)-3-(1-(бензилокси)пропан-2-ил)-6-хлорпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В пробирку для микроволнового реактора, содержащую 53.3 (0,25 г, 0,91 ммоль, 1 экв.), добавляли триэтилбензиламмония хлорид (0,28 г, 1,26 ммоль, 1,4 экв.) и POCl₃ (1 мл). Накрывали пробирку и нагревали реакционную смесь в микроволновом реакторе в течение 1 мин. при 130°C. Реакционную смесь переносили в круглодонную колбу и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл) и аккуратно добавляли воду (2 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и органический слой сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 5% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 150 мг (55%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 295 (M+H)⁺.

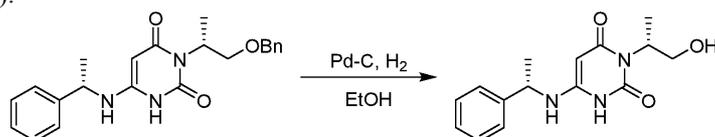
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 10,27 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 5H), 5,32-5,21 (m, 2H), 4,57 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,48 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,10 (dd, J=10,0, 9,2 Гц, 1H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 3H).



Соединение 53. 3-((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)-6-(((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В пробирку для микроволнового реактора, содержащую (S)-α-метилбензиламин (1,5 мл), добавляли 53.4 (0,12 г, 0,42 ммоль). Накрывали пробирку и нагревали реакционную смесь в микроволновом реакторе в течение 10 мин. при 150°C. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через пробку с силикагелем (10% CH₃OH в CH₂Cl) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и промывали 10% HCl (5 мл). Органический слой сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 150 мг (94%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 380 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,96 (br s, 1H), 7,35-7,24 (m, 10H), 4,70 (br s, 1H), 4,53-4,41 (m, 4H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 1,49 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H).

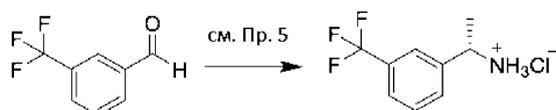
Пример 54. Получение 3-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-6-(((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (54).



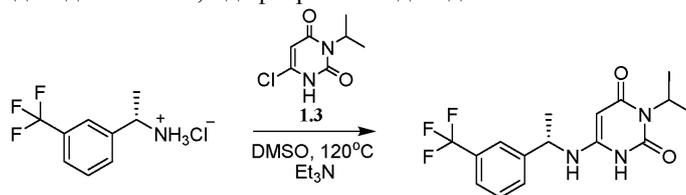
К раствору 53 (0,10 г, 0,26 ммоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) добавляли палладий на угле (загрузка 10% по массе (на сухое вещество), активированный уголь в качестве матрицы, влажный наполнитель, тип Degussa, 0,025 г). Реакционную колбу продували азотом и затем оснащали баллоном с H_{2(g)}. Реакционную смесь откачивали и наполняли H_{2(g)}. Такой процесс откачки/продувки повторяли три раза и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. После продувки азотом реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в CH₃CN (2 мл) и осадок выделяли фильтрованием. Осадок растворяли в CH₂Cl₂: CH₃OH (1:1, 2 мл) и фильтровали через 0,2 мкм PTFE 25 мм фильтр и концентрировали при пониженном давлении с получением 27 мг (35%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 290 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,67 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 5H), 5,64 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,70 Гц, 3H), 1,35 (d, J=7,00 Гц, 3H).

Пример 55. Получение (S)-3-изопропил-6-((1-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



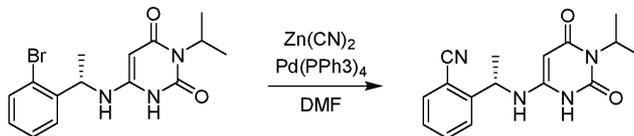
Соединение 55.1. (S)-1-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин гидрохлорид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 5.3, с использованием 3-(трифторметил)бензальдегида вместо 3,5-дифторбензальдегида.



Соединение 55. (S)-3-изопропил-6-((1-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К перемешиваемому раствору 55.1 (59,8 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.) в DMSO (1,5 мл) в инертной атмосфере аргона добавляли Et₃N (0,2 мл) и 1.3 (50 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 120°C на масляной бане. После охлаждения смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток (75 мг) очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением 6,5 мг (7%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 342 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 3H), 7,20 (br, 1H), 6,02 (br, 1H), 4,96 (dt, J=10,1, 5,1 Гц, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,31-1,28 (m, 6H).

Пример 56. Получение (S)-3-изопропил-6-((1-(2-цианофенил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (56).



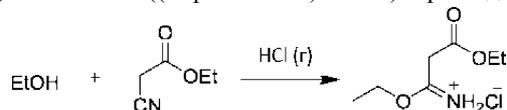
56.1

Промежуточное соединения 56.1 получали с применением процедур, аналогичных процедур, применяемым для получения соединения 35, с использованием 1.3 и (S)-1-(2-бромфенил)этан-1-амингидрохлорида (синтезированного из соответствующего 2-бромбензальдегида с применением способов, описанных для примера 6.3). К перемешиваемому раствору 56.1 (40 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (2 мл) добавляли Zn(CN)₂ (20 мг, 0,17 ммоль, 1,50 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (131 мг, 0,11 ммоль, 0,20 экв.). ОСТОРОЖНО: РЕАКЦИЯ С ЦИАНИДОМ. Полученный раствор перемешивали в атмосфере аргона при 100°C на масляной бане в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором FeSO₄ (5 мл). Полученную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором FeSO₄ (2×20 мл). Органический слой сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (5 мг) очищали с помощью препаративной хиральной HPLC со следующими условиями: колонка Phenome-

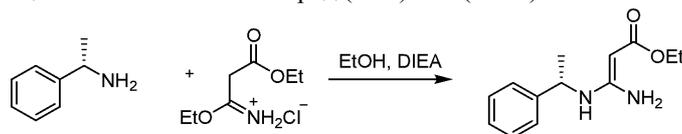
пех Lux-2 5u Cellulose-2, 30*150 мм; подвижная фаза, гексан и EtOH (удерживание 50,0% EtOH за 35 мин.); с получением 2,1 мг (6%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 299 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃CN): δ ppm 8,59 (br s, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 5,09-4,94 (m, 3H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,34-1,26 (m, 6H).

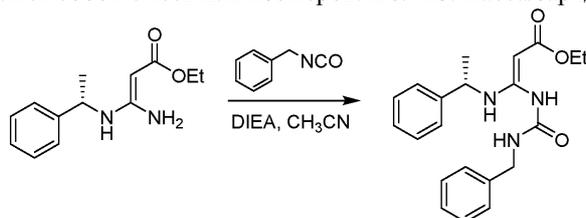
Пример 57. Получение(S)-3-бензил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



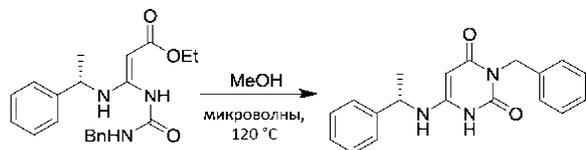
Соединение 57.1. 3-Этоксипропан-1-иминия хлорид. К перемешиваемому раствору этилцианоацетата (5,0 г, 44 ммоль) в безводном Et₂O (5 мл) добавляли абсолютный EtOH (3 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и барботировали газообразным HCl в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Образовавшийся белый осадок фильтровали и промывали Et₂O (40 мл) и сушили с получением (6,99 г) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 160 (M+H)⁺.



Соединение 57.2. Этил-(S,E/Z)-3-амино-3-((1-фенилэтил)амино)акрилат. К перемешиваемому раствору 57.1 (585 мг, 3,0 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли DIEA (0,8 мл) и (S)-α-метилбензиламин (290 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюируя CH₃OH в CH₂Cl₂ (0-10%)) с получением 0,57 г (98%) титульного соединения в виде прозрачного масла. В ЯМР-анализе было выявлено, что продукт представляет собой смесь E/Z изомеров. LC/MS: масса/заряд (ES+) 235 (M+H)⁺.



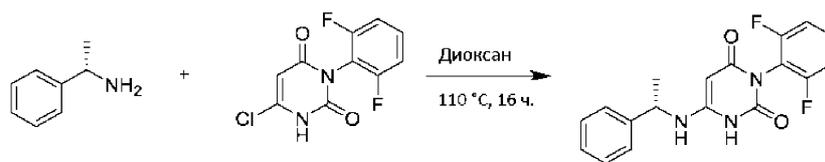
Соединение 57.3. Этил-(S,Z)-3-(3-бензилуреидо)-3-((1-фенилэтил)амино)акрилат. Две реакции осуществляли параллельно, а затем объединяли, поскольку в результате обеих получали продукт (с помощью HPLC). В первой реакции добавляли бензилизотиоцианат (150 мкл, 1,2 ммоль) к перемешиваемому раствору 57.2 (143 мг, 0,61 ммоль) в CH₃CN (1 мл). По истечении 10 мин. добавляли DIEA (300 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин и гасили H₂O (12 мл). Твердое вещество осаждали и удаляли фильтрованием. Во второй реакции бензилизотиоцианат (150 мкл, 1,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 57.2 (143 мг, 0,61 ммоль) и DIEA (300 мкл) в CH₃CN (1 мл). По истечении 10 мин. реакцию смесь гасили H₂O (10 мл). Полученную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и слои разделяли. К органическому слою добавляли фильтрат из первой реакции. Слои разделяли и органические слои концентрировали с получением титульного соединения, которое использовали без дополнительной очистки



Соединение 57. (S)-3-бензил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Проводили две реакции, а затем объединяли, поскольку в результате обеих получали продукт (с помощью HPLC). В первой реакции использовали 1/3 неочищенного 57.3 в CH₃OH (1 мл). Нагревали его в микроволновом реакторе при 120°C в течение 10 мин. Оставшиеся 2/3 неочищенного 57.3 в CH₃OH (2 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. После охлаждения до температуры окружающей среды объединяли продукты реакции и удаляли CH₃OH при пониженном давлении. 50/50 смесь CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA (5 мл) добавляли к полученному осадку. Твердое вещество осаждали и фильтровали. Полученное коричневое твердое вещество промывали EtOAc с получением 7 мг титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 322 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,05 (br s, 1H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 6H), 6,61 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,52 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,42 (d, J=2,3 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,7 Гц, 3H).

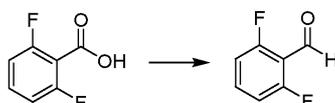
Пример 58. Получение (S)-3-(2,6-дифторфенил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (58).



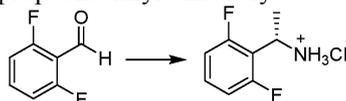
Титульное соединение синтезировали согласно немного измененной процедуре, описанной в примере 50. В данном случае в качестве растворителя использовали 1,4-диоксан и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением 19 мг титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 344 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,44 (br s, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 3H), 7,34-7,16 (m, 3H), 6,91 (br s, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 1,43 (d, J=6,7 Гц, 3H).

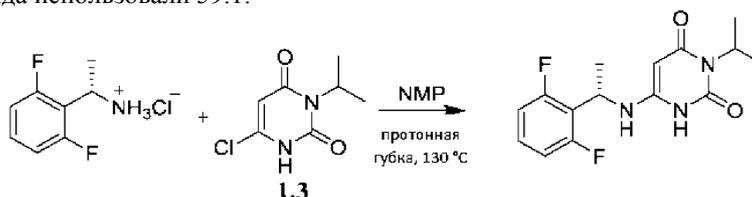
Пример 59. Получение (S)-6-((1-(2,6-дифторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



Соединение 59.1. 2,6-Дифторбензальдегид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 51.2. В этом случае вместо 2-(4-фторфенил)уксусной кислоты использовали коммерчески доступную 2,6-дифторбензойную кислоту.



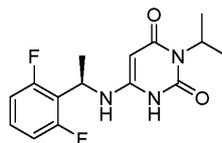
Соединение 59.2. (S)-1-(2,6-дифторфенил)этан-1-амин гидрохлорид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 5.3. В этом случае вместо 3,5-дифторбензальдегида использовали 59.1.



Соединение 59. (S)-6-((1-(2,6-дифторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Реакцию 59.1 с 1.3 проводили таким же образом, как в случае описанной в примере 51 процедуры. Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 5 ч. Анализ реакционной смеси с помощью хиральной HPLC выявил значительные количества энантиомера. Разделение энантиомеров осуществляли с использованием препаративной хиральной HPLC с изократической смесью EtOH: гексан (1:4) в качестве элюента из колонки Phenomenex Lux-2 5μ Cellulose-2, 30*150 мм (цикл 40 мин.). LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 310 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,80 (br s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,79 (quint, J=7,6 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,56 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).

Пример 60. Получение (R)-6-((1-(2,6-дифторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (60R).

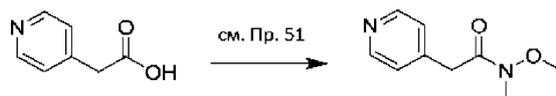


Титульное соединение образовывалось как побочный продукт при химическом анализе, проведенном в примере 59. Его выделяли с помощью препаративной хиральной HPLC с изократической смесью EtOH: гексан (1:4) в качестве элюента из колонки Phenomenex Lux-2 5μ Cellulose-2, 30*150 мм (цикл 40 мин.). LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 310 (M+H)⁺.

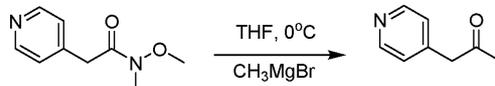
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,98-9,61 (br, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,79 (quint, J=7,6 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,56 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).

Пример 61. Получение (S)-3-изопропил-6-((1-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)амино)пиримидин-

2,4(1H,3H)-диона.

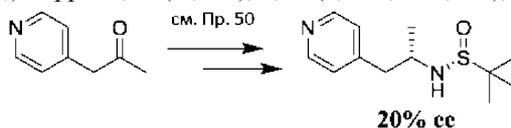


Соединение 61.1. N-метокси-N-метил-2-(пиридин-4-ил)ацетамид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 51.1. В этом случае вместо 2-(4-фторфенил)уксусной кислоты использовали коммерчески доступную 4-пиридинуксусную кислоту.

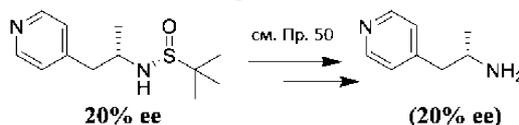


Соединение 61.2. 1-(пиридин-4-ил)пропан-2-он. В 250-мл круглодонную колбу с 3 горлышками, которую продували и в которой поддерживали атмосферу аргона, добавляли THF (70 мл) и N-метокси-N-метил-2-(пиридин-4-ил)ацетамид (7,0 г, 0,039 моль, 1,0 экв.). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли CH₃MgBr (3 М в THF, 65 мл, 5,0 экв.). Полученный раствор нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением насыщенного NH₄Cl (воды., 100 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1)) с получением 2,7 г (51%) титульного соединения в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 8,58 (m, 2H), 7,17 (d, J=0,4 Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).



Соединение 61.3. (R)-2-метил-N-((S)-1-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)пропан-2-сульфинамид. Титульное соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 50, с использованием 61.2 вместо 1-(3-метилфенил)этанона. В данном случае в результате восстановления с использованием L-селектрида выделяли титульное соединение (61.3) (энантиомерный избыток 20%).



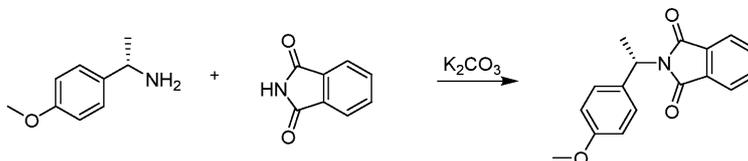
Соединение 61.4. (S)-1-(пиридин-4-ил)пропан-2-амин. Титульное соединения получали с использованием двухстадийной процедуры, описанной в примере 5. Сначала сульфонамид 61.3 превращали в хлористоводородную соль путем обработки HCl в 1,4-диоксане (см. протокол для соединения 5.3). Далее в результате обработки хлористоводородной соли свободным основанием (см. протокол для соединения 5) получали титульное соединение (~20%, э.и.).



Соединение 61. (S)-3-изопропил-6-((1-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Титульное соединение получали согласно протоколу, описанному для 51. В этом случае реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток (100 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 13,1 мг титульного соединения в виде смеси энантиомеров. Энантиомеры (13,1 мг) разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC с колонкой Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм с использованием изократической смеси EtOH: гексан (1:3) в качестве элюента (цикл 20 мин.). Это дало 8,2 мг (8%) титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 289 (M+H)⁺.

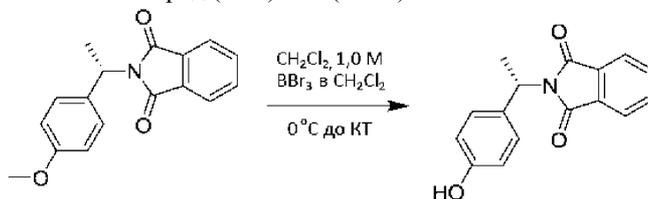
¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ ppm 8,41 (d, J=5,7 Гц, 2H), 7,29 (d, J=6,0 Гц, 2H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 2H), 1,36 (d, J=7,2 Гц, 6H), 1,12 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 62. Получение (S)-2-(1-(4-(метокси)фенил)этил)изоиндолин-1,3-дион. К фталимиду (1,3 г, 0,0088



Соединение 62.1. (S)-2-(1-(4-(метокси)фенил)этил)изоиндолин-1,3-дион. К фталимиду (1,3 г, 0,0088

моль) в 2-5 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли (S)-1-(4-метоксифенил)этан-1-амин (2,20 мл, 0,015 моль) и K_2CO_3 (1,2 г, 0,0087 моль). Реакционную смесь закрывали и нагревали при $160^\circ C$ в течение 2 мин. Полученное неочищенное твердое вещество суспендировали в *n*-BuOH и фильтровали. Фильтрат сохраняли. Твердое вещество промывали H_2O и фильтрат отбрасывали. Твердое вещество промывали CH_2Cl_2 и полученный фильтрат отделяли с помощью H_2O . Органические слои (*n*-BuOH и CH_2Cl_2 слой) объединяли и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением CH_2Cl_2 в качестве элюента с получением 1,6 г (64%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 282 (M+H)⁺.

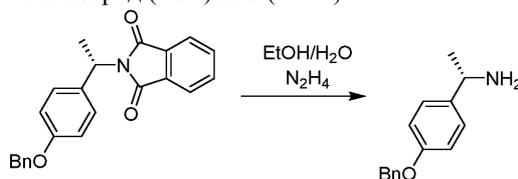


Соединение 62.2. (S)-2-(1-(4-гидроксифенил)этил)изоиндолин-1,3-дион. К перемешиваемому раствору 62.1 (640 мг, 2,28 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл) при $0^\circ C$ добавляли VBr_3 (1,0 М в CH_2Cl_2 , 3 мл, по каплям). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Оставалось значительное количество исходного материала, поэтому реакционную смесь охлаждали обратно до $0^\circ C$. Добавляли дополнительное количество VBr_3 (2 мл, 1,0 М в CH_2Cl_2) и реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали на 5% $NaHCO_3$ (водн.) во льду. Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного Na_2SO_4 и концентрировали с получением 500 мг (82%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 268 (M+H)⁺.

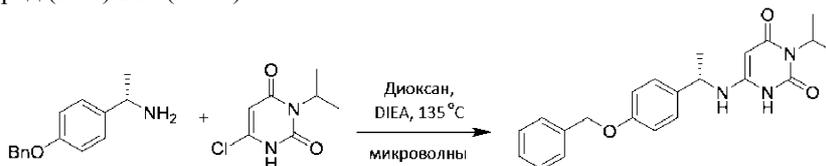


Соединение 62.3. (S)-2-(1-(4-(бензилокси)фенил)этил)изоиндолин-1,3-дион. К перемешиваемому раствору 62.2 (500 мг, 1,87 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (560 мг, 4,05 ммоль, 2,17 экв.) и бромистый бензил (0,30 мл, 420 мг, 2,45 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $120^\circ C$ в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Добавляли воду (20 мл) и для экстрагирования продукта использовали EtOAc (60 мл). Органический слой последовательно промывали H_2O , 10% Na_2CO_3 (водн.), H_2O и солевым раствором (2×).

Органические слои сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюируя CH_2Cl_2) с получением 480 мг (72%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 358 (M+H)⁺.



Соединение 62.4. (S)-1-(4-(бензилокси)фенил)этан-1-амин. К перемешиваемому раствору 62.3 (480 мг, 1,34 ммоль) в смеси 70/30 EtOH/ H_2O (20 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и концентрировали. Полученный материал распределяли между EtOAc и 5% Na_2CO_3 (водн.) Слои разделяли и слой EtOAc промывали солевым раствором и концентрировали с получением 280 мг (92%) титульного соединения, которое использовали без дополнительной очистки. LC/MS: масса/заряд (ES+) 228 (M+H)⁺.

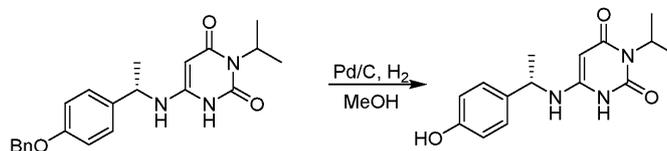


Соединение 62. (S)-6-((1-(4-(бензилокси)фенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В 0,5-2,0 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли 1,4-диоксан (1 мл), 62.4 (280 мг, 1,23 ммоль), 1.3 (250 мг, 1,33 ммоль) и DIEA (400 мкл). Реакционную смесь закрывали, нагревали при $135^\circ C$ в микроволновом реакторе в течение 1,5 ч, охлаждали и затем концентрировали. Неочищенную реакционную смесь обрабатывали 50/50 CH_3CN/H_2O (0,1% TFA), что приводило к осаждению. Твердое

вещество выделяли фильтрованием и сушили с получением 45 мг (10%) белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 380 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,73 (br, 1H), 7,43-7,29 (m, 5H), 7,23 (d, J=14,5 Гц, 2H), 6,97 (d, J=14,5 Гц, 2H), 6,42 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,42 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 1,35 (d, J=6,7 Гц, 3H), (m, 1H) 1,27-1,23 (m, 6H).

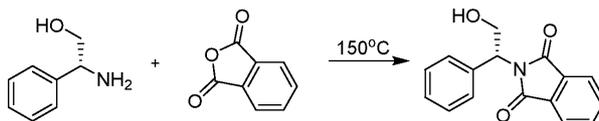
Пример 63. Получение (S)-6-((1-(4-гидроксифенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (63).



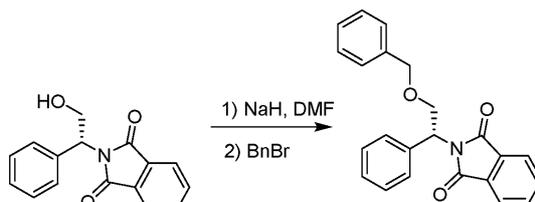
К перемешиваемому раствору 62 (43 мг, 0,11 ммоль) в CH₃OH (20 мл) добавляли палладий на угле (50 мг, нагрузка 10% по массе (на сухое вещество), активированный уголь в качестве матрицы, влажный наполнитель, тип Degussa). Сосуд продували азотом, а затем водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 2 ч. После продувки системы азотом смесь фильтровали через целит и концентрировали. Полученное твердое вещество растворяли в 8 мл CH₃CN и затем добавляли 20 мл H₂O (0,1% TFA). Раствор замораживали и лиофилизировали с получением 29 мг (90%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 290 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,70 (br, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,71 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,36 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).

Пример 64. Получение (R)-6-((2-(бензилокси)-1-фенилэтил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

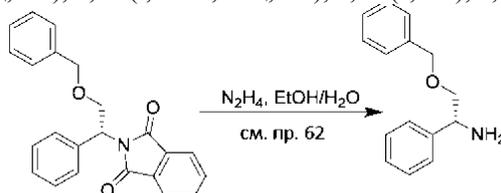


Соединение 64.1. (R)-2-(2-(гидрокси-1-фенилэтил)изоиндолин-1,3-дион. В 2,0-5,0 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли (R)-2-амино-2-фенилэтан-1-ол (1,53 г, 0,0112 моль) и фталиевый ангидрид (1,65 г, 0,0112 моль). Реакционную смесь накрывали и нагревали до 150°C в течение 2 мин. в микроволновом реакторе. Смесь охлаждали и разбавляли CH₃CN (2 мл), повторно закрывали и нагревали микроволновом реакторе второй раз при 140°C в течение 20 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество суспендировали в EtOAc (50 мл). Органический слой промывали 5% NaHCO₃ (водн.), H₂O и соевым раствором, сушили с помощью безводного MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюируя CH₃OH в CH₂Cl₂ (0-5%) с получением 2,81 г (94%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 268 (M+H)⁺.



Соединение 64.2. (R)-2-(2-(бензилокси)-1-фенилэтил)изоиндолин-1,3-дион. Титульное соединение получали таким же образом, как и для процедуры, описанной для 62.3. Однако в данном случае вместо K₂CO₃ применяли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 1,2 экв.). В частности, NaH добавляли при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали обратно до 0°C и затем добавляли бромистый бензил (1,2 экв.). После процедуры выделения, описанной для 62.3, проводили флэш-хроматографию (силикагель, элюируя CH₂Cl₂) с получением титульного соединения с выходом 59%. LC/MS: масса/заряд (ES+) 358 (M+H)⁺.

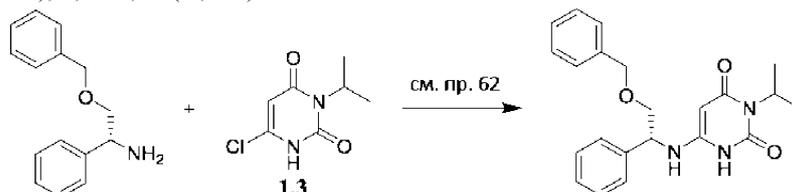
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 7,84-7,79 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 8H), 5,62 (dd, J=10,2, 5,9 Гц, 1H), 4,63 (t, J=10,2 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H).



Соединение 64.3. (R)-2-(1-фенилэтан-1-амин)изоиндолин-1,3-дион. Титульное соединение получали таким

же образом, как и для процедуры, описанной для 62.4. LC/MS: масса/заряд (ES+) 228 (M+H)⁺.

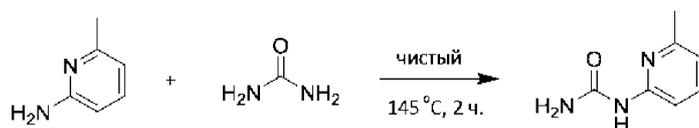
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 7,40-7,24 (m, 10H), 4,56 (d, J=2,0 Гц, 2H), 4,25 (dd, J=8,8, 3,7 Гц, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H).



Соединение 64. (R)-6-((2-(бензилокси)-1-фенилэтил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Титульное соединение получали таким же образом, как и для процедуры, описанной для 62. При этом в данном случае реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 1 ч. После охлаждения неочищенную реакционную смесь обрабатывали 50/50 CH₃CN/H₂O (0,1% TFA), что приводило к осаждению. LC/MS: масса/заряд (ES+) 380 (M+H)⁺.

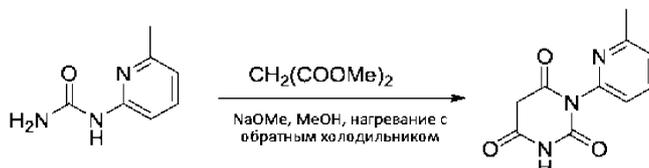
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br, 1H), 7,36-7,26 (m, 10H), 6,62 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,50 (dd, J=12,0, 2,0 Гц, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H) 1,27-1,23 (m, 6H).

Пример 65. Получение (S)-3-(6-метилпиримидин-2-ил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



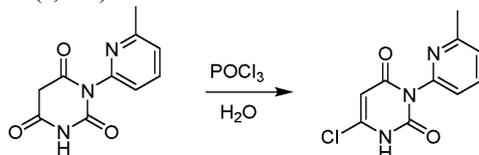
Соединение 65.1. 1-(6-Метилпиримидин-2-ил)мочевина. В 25-мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу аргона, добавляли мочевину (1,48 г, 24,64 ммоль, 1,00 экв.) и 6-метилпиримидин-2-амин (3 г, 27,74 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 145°C. После охлаждения неочищенный продукт (4 г) очищали с применением колонки CombiFlash: C18 силикагель; с использованием в качестве подвижной фазы CH₃CN: H₂O=0:100 до CH₃CN: H₂O=50:50 в течение 40 мин. В результате этого выделяли 1,2 г (32%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,07 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).



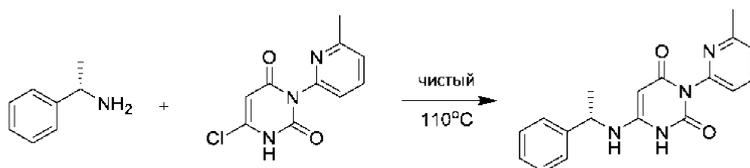
Соединение 65.2. 1-(6-Метилпиримидин-2-ил)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. Титульное соединение получали таким же образом, как и для процедуры, описанной для 1.2. При этом в данном случае после перемешивания в течение ночи при 65°C реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт осаждали из CH₃OH:Et₂O (1:50). Твердое вещество собирали фильтрованием и растворяли в CH₃OH (50 мл). Значение pH раствора доводили до 7 с помощью катионной ионообменной смолы (Dowex 50WX8-100, 5 г). Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 0,5 г (29%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,27 (br s, 1H), 7,69 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).



Соединение 65.3. 6-Хлор-3-(6-метилпиримидин-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К перемешиваемому раствору 65,2 (500 мг, 2,28 ммоль, 1,00 экв.) в POCl₃ (5 мл) при 0°C добавляли каплю (~20 мкл) H₂O. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 мин, нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток тщательно растворяли в 10 мл ледяной воды. pH доводили до 7 с помощью анионной ионообменной смолы (активированная 201×4(711) сильноосновная анионообменная смола на стирольной основе 20 г) и фильтровали твердые вещества. Фильтрат концентрировали

при пониженном давлении с получением 0,2 г (37%) титульного соединения в виде желтого твердого вещества.

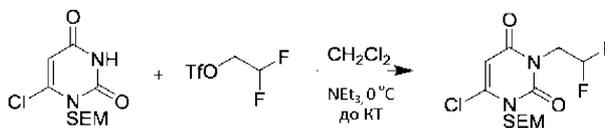


Соединение 65. (S)-3-(6-метилпиридин-2-ил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В 10-мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу аргона, добавляли (S)- α -метилбензиламин (0,5 мл) и 65.3 (200 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 110°C. После охлаждения полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток (100 мг) очищали с помощью препаративной RP-HPLC со следующими условиями: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, H₂O с 0,05% NH₄(HCO₃) и CH₃CN (15% CH₃CN до 80% 8 мин.); это давало 28,8 мг (11%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 323 (M+H)⁺.

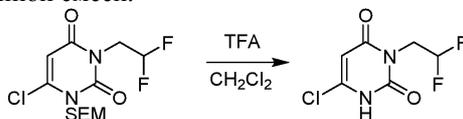
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 7,76 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,39-7,22 (m, 7H), 7,05 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,82 (br, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 66. Получение (S)-3-(2,2-дифторэтил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

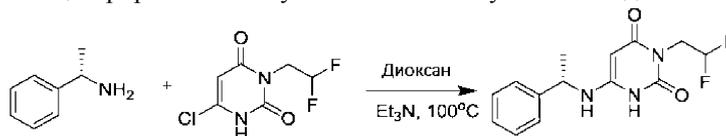


11.1

Соединение 66.1. 6-Хлор-3-(2,2-дифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К перемешиваемому раствору 11.1 (130 мг, 0,47 ммоль) и Et₃N (0,2 мл) в CH₂Cl₂ (2 мл) при 0°C добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (0,10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Смесь концентрировали с получением титульного соединения в неочищенной смеси.



Соединение 66.2. 6-Хлор-3-(2,2-дифторэтил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Неочищенный 66.1 растворяли в CH₂Cl₂/TFA (1:1, 4 мл) и перемешивали в течение 3 ч и концентрировали. Полученный материал обрабатывали 5% NaHCO₃ (водн.) до pH 7. К смеси добавляли этилацетат и разделяли слои. Водный слой концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в CH₃CN (15 мл) и удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением 52 мг титульного соединения.



Соединение 66. (S)-3-(2,2-дифторэтил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К 66.2 (52 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли Et₃N (100 мкл) и (S)- α -метилбензиламин (188 мг, 1,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 32 мин., охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали. Полученный остаток растворяли в 2:3 CH₃CN/H₂O (10 мл) с 2 каплями TFA (~40 мкл). Смесь очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением 8 мг (11%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 296 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,20 (br s, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,71 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,07 (tt, J=56,0, 4,5 Гц, 1H), 4,54 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,43 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,02 (td, J=14,3, 4,7 Гц, 2H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H).

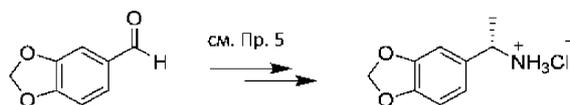
Пример 67. Получение (S)-6-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



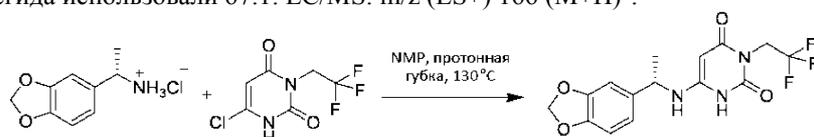
Соединение 67.1. 2H-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегид. К перемешиваемому раствору 3,4-

дигидроксibenзальдегида (10 г, 72,40 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (150 мл) добавляли карбонат цезия (35,4 г, 108,31 ммоль, 1,50 экв.) и дибромметан (18,7 г, 107,57 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат разбавляли H₂O (300 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc/петролейным эфиром (1:9) с получением 8 г (74%) титульного соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,81 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,08 (s, 2H).



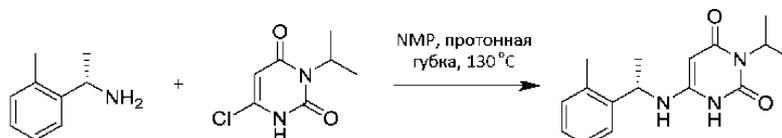
Соединение 67.2. (S)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин гидрохлорид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 5.3. В этом случае вместо 3,5-дифторбензальдегида использовали 67.1. LC/MS: m/z (ES⁺) 166 (M+H)⁺.



Соединение 67. (S)-6-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным в примере 59. В данном случае 67.2 использовали вместо (S)-1-(2,6-дифторфенил)этан-1-амин гидрохлорида и 6-хлор-3-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион использовали (синтезированный согласно способам, описанным в примере 1) вместо 1.3. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 358 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,27 (br s, 1H), 6,94 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,89-6,82 (m, 3H), 6,72 (d, J=6, 9 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 4H), 1,38 (d, J=6,9 Гц, 3H).

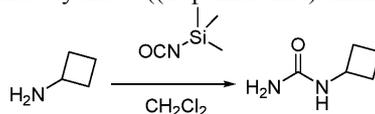
Пример 68. Получение (S)-3-изопропил-6-((1-(o-толил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (68).



К перемешиваемому раствору (1S)-1-(2-метилфенил)этан-1-амин (310 мг, 2,29 ммоль, 1,50 экв.) в NMP (1 мл) добавляли протонную губку (491,4 мг, 2,30 ммоль, 1,50 экв.) и 1.3 (288 мг, 1,53 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 130°C на масляной бане, охлаждали до комнатной температуры, а затем разбавляли DMSO (2 мл). Твердые вещества фильтровали и фильтрат очищали с помощью Flash-Prep-HPLC со следующими условиями: колонка: X Bridge C18, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: H₂O/0,05% TFA, подвижная фаза В: CH₃CN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 30% В до 70% В за 10 мин. Это давало 50 мг неочищенного продукта, который затем разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC со следующими условиями: колонка, Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза, гексан и этанол (9:1, 15 мин.). Это давало 35,6 мг (8%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 288 (M+H)⁺.

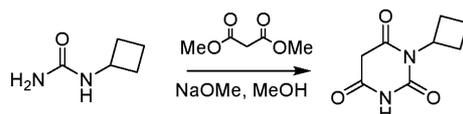
¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,76 (br s, 1H), 7,28 (d, J=7,2 Гц, 1H) 7,24-7,14 (m, 3H), 6,48 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,60 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 4,19 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,27 (d, J=6,9 Гц, 6H).

Пример 69. Получение (S)-3-циклобутил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



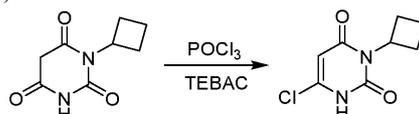
Соединение 69. 1-Циклобутилмочевина. К перемешиваемому раствору циклобутанамина (40 г, 562,42 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (400 мл) при 0°C порциями добавляли триметилсилилизоцианат (64,70 г, 561,60 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили добавлением CH₃OH (80 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали Et₂O (2×100 мл) и фильтровали, что давало 53 г (83%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 6,17 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H).



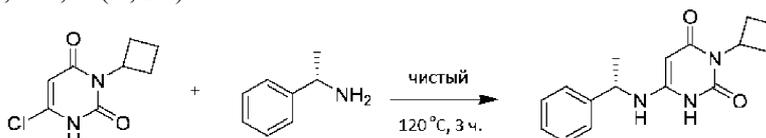
Соединение 69.2. 1-Циклобутилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. К перемешиваемому раствору метоксида натрия (62,43 г, 1,156 моль, 2,40 экв.) в CH_3OH (500 мл) добавляли диметилмалонат (76,42 г, 0,578 моль, 1,20 экв.) и 69.1 (55 г, 0,48 моль, 1,00 экв.). Полученный раствор нагревали до 65°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и гасили добавлением H_2O (100 мл). pH раствора доводили до 1 концентрированной HCl . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (20:1) в качестве элюента с получением 60 г (68%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 11,20 (s, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H).



Соединение 69.3. 6-Хлор-3-циклобутилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К 69.2 (80 г, 0,44 моль, 1,00 экв.) и триэтилбензиламмония хлориду (140,2 г, 0,615 моль, 1,40 экв.) добавляли (300 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 65°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь гасили аккуратным добавлением 1 л воды/льда и затем значение pH раствора доводили до 1 с помощью 2 Н NaOH (водн.). Твердое вещество фильтровали, промывали CH_3OH (300 мл) и Et_2O (2×300 мл) и сушили. Это давало 78 г (89%) титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

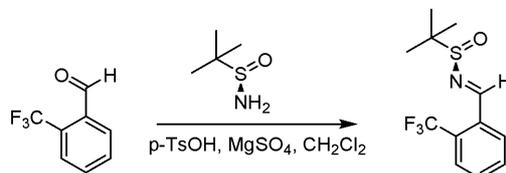
^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 12,23 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,80-1,56 (m, 2H).



Соединение 69. (S)-3-циклобутил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В 500-мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу аргона, добавляли 69.3 (78 г, 388,79 ммоль, 1,00 экв.) и (S)- α -метилбензиламин (150 мл, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 120°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли CH_3OH (1 л) и затем охлаждали до 0°C . Полученное твердое вещество фильтровали, промывали Et_2O (2×300 мл) и сушили в вакууме с получением 57,25 г (52%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

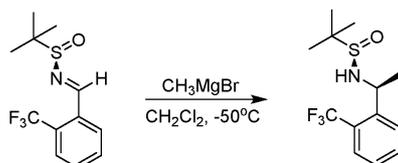
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 9,94 (br s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,40 (br s, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 70. Получение (S)-3-изопропил-6-((1-(2-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



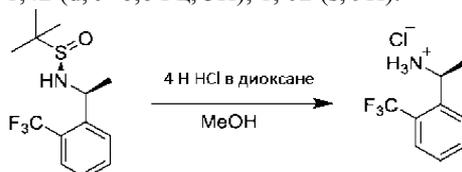
Соединение 70.1. (R,E)-2-метил-N-(2-(трифторметил)бензилиден)пропан-2-сульфинамид. В 100-мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу аргона, добавляли CH_2Cl_2 (50 мл), 2-(трифторметил)бензальдегид (2,01 г, 11,54 ммоль, 1,00 экв.), (R)-(+)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,68 г, 13,86 ммоль, 1,20 экв.), *p*-толуолсульфонат пиридиния (0,145 г, 0,05 экв.) и сульфат магния (6,93 г, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при 40°C . Смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюируя EtOAc /петролейным эфиром (1:20)). Это давало 0,96 г (30%) титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 278 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 8,82-8,80 (m, 1H), 8,24 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 1,22 (s, 9H).

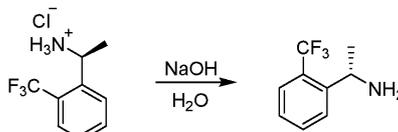


Соединение 70.2. (R)-2-метил-N-((1S)-1-(2-(трифторметил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамид. К перемешиваемому раствору 70.1 (578 мг, 2,08 ммоль, 1,00 экв.) в THF (20 мл) при -50°C по каплям добавляли 3 М метилмагнийбромид в Et_2O (1,4 мл, 4,20 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при -50°C в течение 2,5 ч и при комнатной температуре в течение дополнительных 10 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (10 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток обрабатывали H_2O (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Это давало 700 мг (60% д.э.) титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 294 (M+H)⁺.

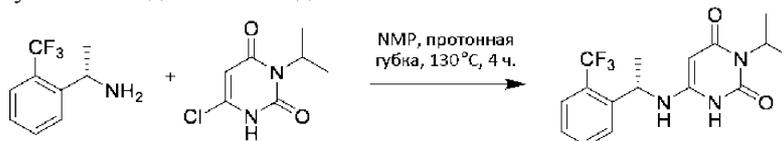
^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 7,77-7,74 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 5,53 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 1,42 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,02 (s, 9H).



Соединение 70.3. (S)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-амин гидрохлорид. К перемешиваемому раствору 70.2 (700 мг, 2,39 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3OH (4 мл) по каплям добавляли 4 Н НСl в 1,4-диоксане (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество осаждали добавлением Et_2O (5 мл). Твердое вещество фильтровали и сушили с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (0,32 г, 60%).



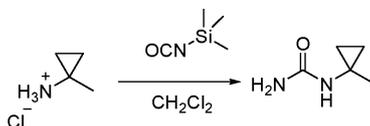
Соединение 70.4. (S)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-амин. В 50-мл круглодонную колбу добавляли 70.3 (320 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.) и гидроксид натрия (80 мг, 2,00 ммоль, 1,40 экв.) в H_2O (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Это давало 190 мг (70%) титульного соединения в виде светло-желтого масла.



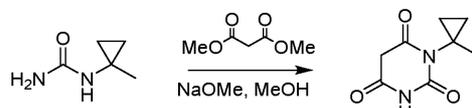
Соединение 70. (S)-3-изопропил-6-((1-(2-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В 10-мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу аргона, добавляли NMP (2 мл), 70.4 (160 мг, 0,85 ммоль, 1,0 экв.), 1.3 (160 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) и протонную губку (273 мг, 1,28 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 130°C . Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной хиральной HPLC со следующими условиями: колонка, Phenomenex Lux-2 5 μ Cellulose-2, 30*150 мм; подвижная фаза, Hex-HPLC и этанол-HPLC (удерживание 20% этанол-HPLC за 14 мин.); детектор, УФ 254/220 нм. Получали 160 мг неочищенного продукта. Полученный материал (60 мг) дополнительно очищали с применением препаративной хиральной HPLC со следующими условиями: колонка: Phenomenex Lux-2 5 μ , Cellulose-2 30*150 мм подвижная фаза и градиент: Hex: EtOH=80:20; время удерживания (пик 2) (мин.):11,106. Это давало 30 мг титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 342 (M+H)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 9,84 (br, 1H), 7,78-7,68 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 1,46 (d, J=6, 8 Гц, 3H), 1,25 (d, J=7,2 Гц, 6H).

Пример 71. Получение (S)-3-(1-метилциклопропил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

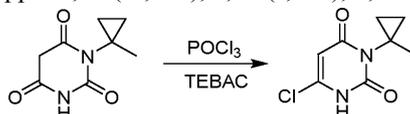


Соединение 71.1. 1-(1-Метилциклопропил)мочевина. К перемешиваемому раствору хлористоводородной соли 1-метилциклопропан-1-амина (429 мг, 3,99 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (268 мг, 2,65 ммоль, 1,00 экв.) в CH_2Cl_2 (6 мл) добавляли триметилсилилоцианат (366 мг, 3,18 ммоль, 1,20 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили добавлением по каплям CH_3OH (2 мл) при 0°C . Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт осаждали из $\text{CH}_3\text{OH}:\text{Et}_2\text{O}$ (1:40) с получением 300 мг (66%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

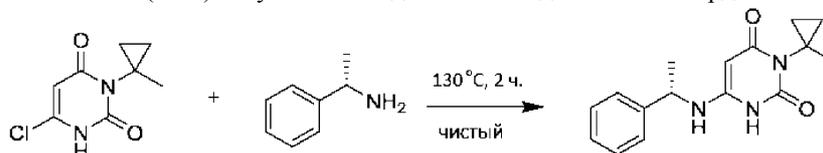


Соединение 71.2. 1-(1-Метилциклопропил)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. К перемешиваемому раствору 71.1 (320 мг, 2,80 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3OH (2 мл) добавляли метоксид натрия (390 мг, 7,2 ммоль, 2,5 экв.) и диметилмалонат (380 мг, 2,88 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C . После охлаждения реакционную смесь гасили добавлением H_2O (100 мл). pH раствора доводили до 2 концентрированной HCl и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с помощью EtOAc /петролейного эфира (1:3) в качестве элюента. Это давало 100 мг (20%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ ppm 8,04 (br, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,00, 0,86 (m, 4H).



Соединение 71.3. 6-Хлор-3-(1-метилциклопропил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К 71.2 (100 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) и триэтилбензиламмония хлориду (180 мг, 0,79 ммоль, 1,00 экв.) добавляли POCl_3 (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 50°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток тщательно гасили добавлением 10 мл воды/льда и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (10:1) в качестве элюента с получением 40 мг (36%) титульного соединения в виде желтого твердого вещества.



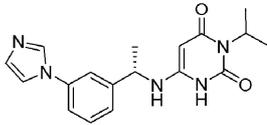
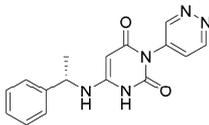
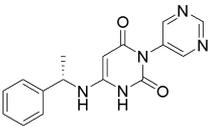
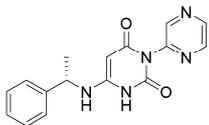
Соединение 71. (S)-3-(1-метилциклопропил)-6-((1S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К 71.3 (40 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) добавляли (S)- α -метилбензиламин (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 130°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC со следующими условиями: колонка: X Bridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: H_2O 0,05% TFA, подвижная фаза В: CH_3CN ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 30% В до 70% В за 10 мин. Это давало 15,1 мг (27%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

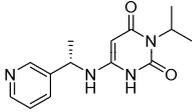
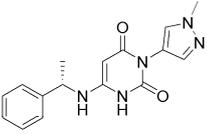
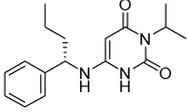
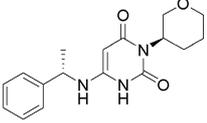
^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3CN): δ ppm 8,41 (br, 1H), 7,42-7,29 (m, 5H), 5,79 (br, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 1,47 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,87-0,77 (m, 4H).

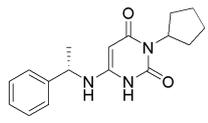
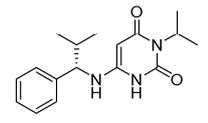
Пример 72. Получение дополнительных соединений пиримидин диона.

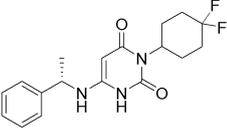
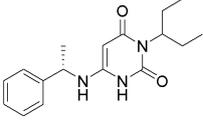
Соединения из табл. 1В получали согласно описанным выше примерам (иллюстративные способы представлены как Сравнительный пример №').

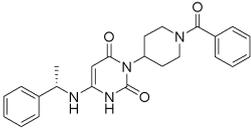
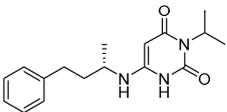
Таблица 1В

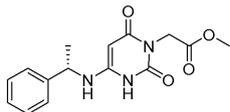
Структура	№ соединения ----- Сравнительный пр. №	Наблюдаемые данные масс и/или ¹ H ЯМР
	72 ----- 17	340 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,89 (br s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 8,22 (br s, 1H) 7,82 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H) 7,66- 7,54 (m, 2H), 7,48
		(d, J=7,5 Гц, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 1,42 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,27-1,21 (m, 6H).
	73 ----- 15	310 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,20 (m, 1H), 9,04 (br s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,69- 4,62 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H).
	74 ----- 15	310 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 8,56 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,71- 4,65 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H).
	75 ----- 15	310 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 8,60 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,49 (br s, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 3H).

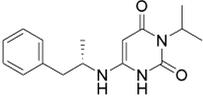
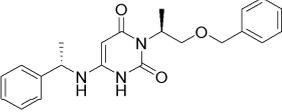
	<p style="text-align: center;">76 ----- 5 и 58</p>	<p>275 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,70 (br, 1H), 8,60 (d, J=2,0 Гц, 1H) 8,50 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 6,67 (br s, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 1,45 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,30-1,28 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">77 ----- 15</p>	<p>312 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,69 (br s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 7H), 4,52 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,30 (br s, 3H), 1,39 (d, J=7,0 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">78 ----- 1</p>	<p>302 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 10,58 (br s, 1H), 7,36- 7,23 (m, 5H), 5,16 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 6H), 1,36-1,25 (m, 2H), 0,92 (t, J=8,0 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">79 ----- 11</p>	<p>316 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃CN): δ ppm 7,30- 7,20 (m, 4H), 7,16- 7,11 (m, 1H), 6,32</p>

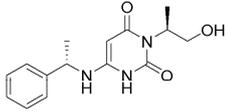
		(m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,43 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,00 (t, J=10,5 Гц, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 3H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H).
	80 ----- 1	300 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,82 (br s, 1H), 7,41- 7,19 (m, 5H), 6,50 (d, J=6,7 Гц, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,01- 1,84 (m, 2H), 1,83- 1,64 (m, 2H), 1,63- 1,51 (m, 2H), 1,49- 1,34 (m, 5H).
	81 ----- 5	302 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,39- 7,35 (m, 2H), 7,30- 7,28 (m, 3H), 5,06- 5,00 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 2,10- 2,01 (m, 1H), 1,40- 1,37 (m, 6H), 1,02 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,93 (d, J=6,8 Гц, 3H).

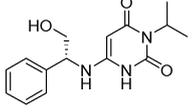
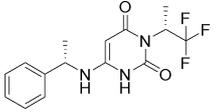
	82 ----- 7	350 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,43-7,33 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,51 (d, J=6,8 Гц, 3H).
	83 ----- 1	302 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,73 (br s, 1H), 7,40-7,22 (m, 5H), 6,50 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,34 (br s, 1H), 1,90 (ddd, J=13,3, 9,8, 7,4 Гц, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,7 Гц,

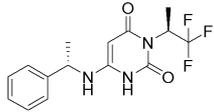
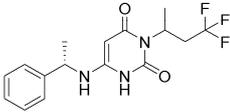
		3H), 0,74-0,60 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">84</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">12</p>	<p>419 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,88 (br s, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,54 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,36 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,7 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">85</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1</p>	<p>302 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,73 (br s, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 3H), 5,93</p>

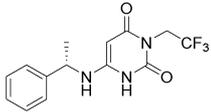
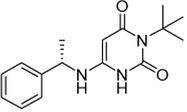
		<p>(d, J=8,2 Гц, 1H), 5,00-4,87 (m, 1H) 4,44 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 2H), 1,70 (dtd, J=9,0, 6,9, 6,9, 2,0 Гц, 1H), 1,29 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1,11 (d, J=6,3 Гц, 3H) .</p>
	<p style="text-align: center;">86 ----- 11</p>	<p>304 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD+CDCl₃) : 7,22- 7,15 (m, 2H), 7,13- 7,07 (m, 3H), 6,28 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H) .</p>

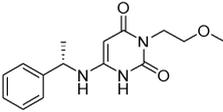
	90 ----- 1	288 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,77 (br s, 1H), 7,32- 7,26 (m, 2H), 7,23- 7,12 (m, 3H), 5,85 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,77- 3,65 (m, 1H), 2,76- 2,68 (m, 2H), 1,27 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1,05 (d, J=6,7 Гц, 3H).
	91 ----- 53	380 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ ppm 9,77 (br s, 1H), 7,33- 7,23 (m, 10H), 5,23 (br s, 1H), 4,67 (br s, 1H), 4,57 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,44-

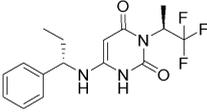
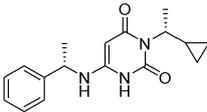
		4,37 (m, 1H), 4,09 (t, J=9,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=9,8, 5,9 Гц, 1H), 1,48 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">92 ----- 54</p>	<p>290 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,68 (s, 1H), 7,41-7,22 (m, 5H), 5,62 (s, 1H), 5,08 (td, J=7,3, 2,9 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,48- 4,35 (m, 1H), 3,98 (dd, J=11,9, 7,6 Гц, 1H), 3,75 (dd, J=11,7, 3,1 Гц, 1H), 1,52 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 3H).</p>

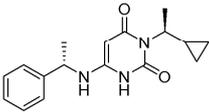
	<p style="text-align: center;">93 ----- 1</p>	<p>290 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,37- 7,23 (m, 5H), 6,61 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5,19 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,93- 4,83 (m, 1H), 4,40- 4,33 (m, 1H), 4,24 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,66 (dt, J=11,1, 4,7 Гц, 1H), 3,52- 3,44 (m, 1H), 1,25 (dd, J= 6,9, 2,2 Гц, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">94 ----- 1 и 50</p>	<p>328 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ @ 75 °C): δ ppm 9,91 (br s, 1H), 7,44- 7,23 (m, 5H), 6,58 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,59-</p>

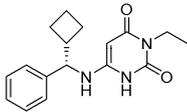
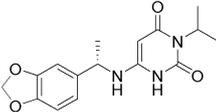
		4,51 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 1,52 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (d, J=7,0 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">95</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1 и 50</p>	328 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ @ 75 °C): δ ppm 9,91 (br s, 1H), 7,44- 7,23 (m, 5H), 6,58 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,59- 4,51 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 1,52 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (d, J=7,0 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">99</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1</p>	342 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ @ 50 °C): δ ppm 9,79 (br s, 1H), 7,46- 7,23 (m, 5H), 6,51 (d, J=6,7

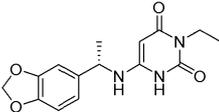
		<p>Гц, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,50 (quin, J=6,9 Гц, 1 H), 4,37 (s, 1H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,60- 2,50 (m, 1H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,31 (d, J=7,0 Гц, 3H).</p>
	<p>100 ---- 1 и 50</p>	<p>314 (M+H)+ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,32 (br s, 1H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,81 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,60- 4,54 (m, 1H), 4,49- 4,40 (m, 3H), 1,42 (d, J=6,6 Гц, 3H).</p>
	<p>101 ---- 1 и 50</p>	<p>288 (M+H)+ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,50 (br s,</p>

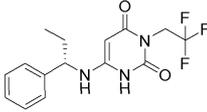
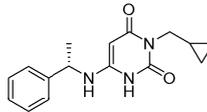
		<p>1H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,38-7,24 (m, 1H), 6,41 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,45 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,38 (d, J= 6,8 Гц, 3H).</p>
	<p>102 ----- 57</p>	<p>290 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,31 (br s, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 5,72 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,40 (quin, J=6,6 Гц, 1H), 4,05 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,56 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (dd, J= 6,7, 1,6 Гц, 3H).</p>

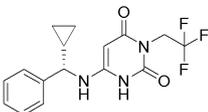
	<p style="text-align: center;">103 ----- 1 и 59</p>	<p>342 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, e 75 °C): δ ppm 9,91 (br s, 1H), 7,37- 7,24 (m, 5H), 6,59 (br s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,31 (q, J=6,9 Гц, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,52 (d, J=7,4 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,4 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">104 ----- 1 и 58</p>	<p>300 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,80 (br s, 1H), 7,37- 7,31 (m, 4H), 7,27- 7,22 (m, 1H), 6,52 (br, 1H), 4,48 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,32 (br s, 1H), 3,93 (br, 1H), 1,62 (br,</p>

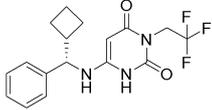
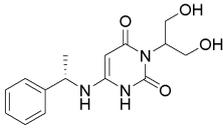
	<p>1H), 1,38 (d, J= 6,7 Гц, 3H), 1,33 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,48-0,41 (m, 1H), 0,27-0,21 (m, 1H), 0,14 (dq, J=9,4, 4,8 Гц, 1H), 0,02 (m, 1H).</p>
	<p>300 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,81 (br s, 1H), 7,37- 7,30 (m, 4H), 7,26- 7,22 (m, 1H), 6,53 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,48 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,85 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (d, J= 7,0 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,49-0,42 (m, 1H),</p> <p style="text-align: center;">105 ----- 1 и 58</p>

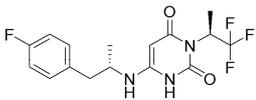
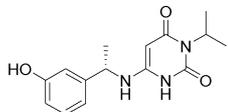
		0,28-0,22 (m, 1H), 0,17-0,12 (m, 1H), 0,01- (-)0,05, (m, 1H).
	<p style="text-align: center;">106 ----- 8</p>	300 (M+H)+ ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,96 (br s, 1H), 7,36- 7,24 (m, 5H), 6,48 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,36- 4,27 (m, 1H), 3,63 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2,67-2,50 (частично закрытый m, 1H) 2,02-1,95 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 4H), 1,66-1,57 (m, 1H), 0,98 (t, J=6,6 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">107 ----- 67 и 59</p>	318 (M+H)+ ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,76 (br s,

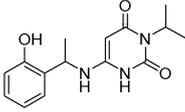
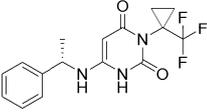
	<p>1H), 6,92 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 6,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=6,0, 1,8 Гц, 1H), 6,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,6 Гц, 3H) 1,28 (d, J= 1,2 Гц, 3H) 1,26 (d, J=1,2 Гц, 3H).</p>
	<p>304 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,93 (br s, 1H), 6,92 (d, J= 1,5 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,82- 6,79 (m, 1H), 6,48 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,45- 4,39 (m,</p> <p style="text-align: center;">108 ----- 67 и 59</p>

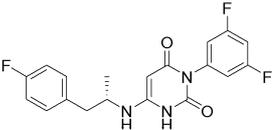
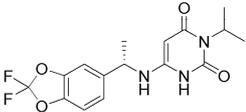
		2H), 3,65 (q, J=6,6 Гц, 2H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 3H) 0,99 (t, J= 6,9 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">109 ----- 1, 5 и 7</p>	328 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 10,28 (br s, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 6,81 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,47-4,33 (m, 4H), 1,80-1,67 (m, 2H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">110 ----- 1 и 50</p>	286 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,60 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,52 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,38 (s,

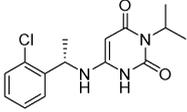
	<p>1H), 3,49 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,40 (d, J=6,9 Гц, 3H) 1,08-1,00 (m, 1H), 0,37-0,33 (m, 2H), 0,28-0,23 (m, 2H).</p>
	<p>340 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,29 (br s, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,98 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (q, J=9,2 Гц, 2H), 4,35 (d, J= 1,6 Гц, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 1H) 0,61-0,56 (m, 1H), 0,50-0,33 (m, 3H).</p> <p style="text-align: center;">111 ----- 7 и 59</p>

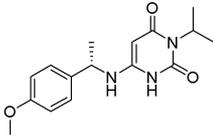
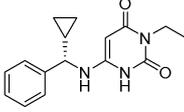
	<p style="text-align: center;">112 ----- 8 и 59</p>	<p>354 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,27 (br s, 1H), 7,45-7,25 (m, 5H), 6,73 (br s, 1H), 4,46-4,35 (m, 4H), 2,67-2,50 (частично закрытый m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 4H), 1,68-1,62 (m, 1H).</p>
	<p style="text-align: center;">113 ----- 15</p>	<p>306 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ @ 90 °C): δ ppm 9,86 (br s, 1H), 7,39- 7,31 (m, 4H), 7,29- 7,25 (m, 1H), 6,48 (d, J=6,7 Гц, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,56- 4,50 (m, 1H), 4,45- 4,38 (m,</p>

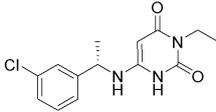
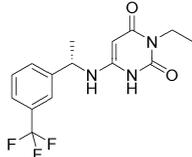
		2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 1,42 (d, J=7,4 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">114 ----- 1 и 51</p>	<p>360 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ @ 90 °C): δ ppm 9,86 (br s, 1H), 7,25 (dd, 8,4, 5,7 Гц, 2H), 7,10- 7,04 (m, 2H), 5,94 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 3,79- 3,71 (m, 1H), 2,76 (d, J= 6,7 Гц, 2H), 1,55 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,11 (d, J=6,3 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">115 ----- 62</p>	<p>290 (M+H)⁺</p>

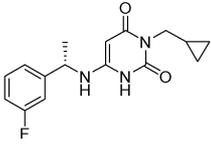
	<p style="text-align: center;">116 ----- 62</p>	<p>290 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (br s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 7,14 (dd, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,05 (td, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,82-6,74 (m, 2H), 6,40 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,92- 4,85 (m, 1H), 4,60 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 4,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 1,35 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,27- 1,22 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">117 ----- 1 и 59</p>	<p>340 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ ppm 10,40 (br s, 1H), 7,44- 7,26 (m, 5H), 6,13 (br s, 1H), 4,80 (br s,</p>

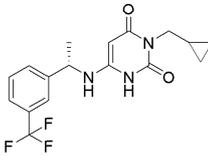
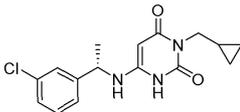
		1H), 4,45 (m, 1H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,35-1,27 (m, 2H).
	<p style="text-align: center;">118 ----- 1 и 51</p>	376 (M+H)+ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 10,27 (br s, 1H), 7,29- 7,22 (m, 3H), 7,15- 7,10 (m, 2H), 7,01 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 2H), 6,12 (br s, 1H), 4,72 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,79- 3,71 (m, 1H), 2,76 (d, J= 6,7 Гц, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">119 ----- 5 и 59</p>	354 (M+H)+ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,84 (br s, 1H), 7,43 (d, J= 1,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц,

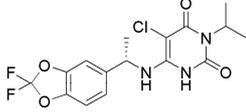
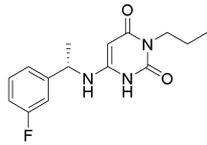
	<p>1H), 7,21 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 6,54 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 3H) 1,31-1,26 (m, 6H).</p>
 <p>Chemical structure of a pyridinone derivative. It features a 4-chlorophenyl group attached to the 2-position of a pyridinone ring. The pyridinone ring has an isopropyl group attached to the 4-position. The structure is shown with stereochemistry: a dashed bond to the hydrogen on the 2-position and a solid wedge to the hydrogen on the 3-position.</p>	<p>308 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,87 (m, 1H), 7,48-7,28 (m, 4H), 6,66 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,93- 4,84 (m, 1H), 4,70 (quin, J=6,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,28- 1,24 (m, 6H).</p> <p style="text-align: center;">120 ----- 5 и 59</p>

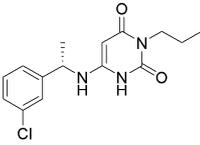
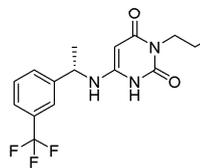
	<p style="text-align: center;">121 ----- 5</p>	<p>304 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,68 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 4,92- 4,85 (m, 1H), 4,41 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">122 ----- 7 и 59</p>	<p>286 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 7,38-7,33 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,82- 3,78 (m, 1H), 3,63 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,97 (t,</p>

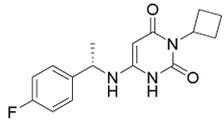
		J=6,8 Гц, 3H), 0,59-0,54 (m, 1H), 0,47-0,32 (m, 3H).
	<p style="text-align: center;">123 ----- 1 и 59</p>	<p>294 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆):</p> <p>δ ppm 10,00 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,61 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,38 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,65 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,39 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,99 (t, J=7,2 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">124 ----- 1 и 59</p>	<p>328 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆):</p> <p>δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,72-7,59 (m, 3H), 6,99 (br s, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H),</p>

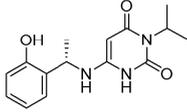
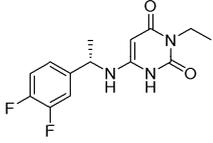
		<p>4,38 (s, 1H), 3,65 (q, J=6,6 Гц, 2H), 1,42 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,01 (t, J=4,5 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">125 ---- 1 и 59</p>	<p>304 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,42 (dd, J=7,8, 6,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,62 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,56 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,49 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,40 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,37-0,34 (m, 2H), 0,30-0,22 (m, 2H).</p>

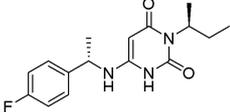
	<p style="text-align: center;">126 ----- 1 и 59</p>	<p>354 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ ppm 7,73- 7,50 (m, 4H), 4,63 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,62 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,50 (d, J=6,9 Гц, 3H) 1,17-1,10 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">127 ----- 1 и 59</p>	<p>320 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42- 7,30 (m, 3H), 6,64 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,50 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (d, J=6,6 Гц, 3H) 1,07- 1,03 (m, 1H), 0,37-</p>

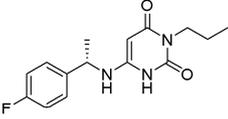
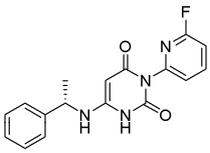
		0,31 (m, 2H), 0,25-0,22 (m, 2H).
	<p style="text-align: center;">128 ----- 3</p>	<p>388 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,50 (br s, 1H), 7,52- 7,22 (m, 3H), 4,87- 4,72 (m, 1H), 4,52- 4,41 (m, 1H), 1,60- 1,48 (m, 3H), 1,41- 1,27 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">129 ----- 1 и 59</p>	<p>292 (M+H) + ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,00 (br s, 1H), 7,40 (dt, J=7,8 Гц, 0,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,60 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,46 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,38 (s,</p>

		1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 5H), 0,79 (t, J=7,5 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">130 ----- 1 и 59</p>	<p>308 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,44 (t, J=0,9 Гц, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,62 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,55 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,54 (dd, J=6,0, 5,7 Гц, 2H), 1,47-1,39 (m, 5H), 0,84 (t, J=7,5 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">131 ----- 1 и 59</p>	<p>342 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,05 (br s, 1H), 7,74 (s,</p>

		<p>1H), 7,68-7,56 (m, 3H), 6,69 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 5H), 0,86 (t, J=6,0 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">132 ----- 1</p>	<p>304 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,85 (br s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,52 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,14-5,05 (m, 1H), 4,50 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,36 (t, J=6,7 Гц, 3H).</p>

	<p style="text-align: center;">133 ----- 1</p>	<p>290 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (br s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 7,14 (dd, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 6,42 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,92- 4,85 (m, 1H), 4,60 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,31 (d, J=2,3 Гц, 1H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,27- 1,22 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">134 ----- 1</p>	<p>296 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,03 (br s, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,60 (d, J=5,1 Гц,</p>

		<p>1H) 4,58-4,53 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,66 (q, J=5,1 Гц, 2H), 1,39 (d, J=5,1 Гц, 3H), 0,99 (t, J=5,1 Гц, 3H) .</p>
	<p style="text-align: center;">135 ----- 1</p>	<p>306 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,95 (br s, 1H), 7,36 (dd, J=9,0, 5,5 Гц, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,54 (d, J=7,0 Гц, 1H) 4,66 (br s, 1H), 4,54- 4,49 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,70 (t, J=6,8 Гц, 3H) .</p>

	136 ----- 1	292 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯMP (400 MГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,95 (br s, 1H), 7,36 (dd, J=9,0, 5,5 Гц, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,54 (d, J=7,0 Гц, 1H) 4,56- 4,49 (m, 1H), 4,35 (d, J=2,3 Гц, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 5H), 0,77 (t, J=7,4 Гц, 3H) .
	137 ----- 65	327 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯMP (400 MГц, DMSO-d ₆): δ ppm 10,36 (br s, 1H), 8,09 (q, J=8,0 Гц, 1H), 7,39- 7,35 (m, 4H), 7,30- 7,22 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 4,61 (quin, J=6,8 Гц,
		1H), 4,49 (s, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 3H) .

Пример 73. Анализ ингибирования миозина.

Низкомолекулярные средства оценивали в отношении их способности ингибировать ферментативную активность бычьего кардиального миозина с применением биохимического анализа, в котором происходит связывание высвобожденного из кардиального миозина ADP (аденозиндифосфат) с ферментативной связывающей системой, состоящей из пируваткиназы и лактатдегидрогеназы (PK/LDH), и с помощью которого можно отслеживать снижение поглощения NADH (при 340 нм) в зависимости от времени. PK превращает ADP в ATP (аденозинтрифосфат) посредством превращения PEP (фосфоенолпирувата) в пируват. Пируват затем превращается в лактат с помощью LDH посредством превращения NADH (никотинамидадениндинуклеотида) в NAD (окисленный никотинамидадениндинуклеотид). Источником кардиального миозина служило бычье сердце в виде очищенных миофибрилл. Перед тестированием низкомолекулярных средств бычьи миофибриллы оценивали в отношении их способности отвечать на кальций, а концентрацию кальция, которая достигала либо 50% (pCa_{50}), либо 75% (pCa_{75}) активации системы миофибрилл, подбирали в качестве конечного условия для оценки ингибиторной активности низкомолекулярных средств. Ферментативную активность во всех случаях измеряли в забуференном растворе, содержащем 12 мМ PIPES (пиперазин-N,N'-бис(2-этансульфоновую кислоту), 2 мМ хлорид магния при pH 6,8 (буфер PM12). Конечными условиями в анализе были 1 мг/мл бычьих кардиальных миофибрилл, 0,4 мМ PK/LDH, 50 мкМ ATP, 0,1 мг/мл BSA (альбумин бычьей сыворотки), 10 ppm пеногасителя, 1 мМ DTT, 0,5 мМ NADH, 1,5 мМ PEP при требуемых концентрациях свободного кальция, необходимых для достижения 50 или 75% активации миофибрилл.

Серии разведений соединения проводили в DMSO так, чтобы требуемая конечная концентрация соединения достигалась в объеме 100 мкл со стабильной концентрацией DMSO 2% (об./об.). Обычно добавляли 2 мкл из серий разведений в 96-луночный планшет для получения 8 или 12 дозозависимых точек. После добавления 50 мкл раствора, содержащего бычьи кардиальные миофибриллы, PK/LDH и раствора кальция (при достижении требуемой активации), запускали ферментативную реакцию добавлением 50 мкл раствора, содержащего ATP, PEP и NADH. За ходом реакции следили с помощью планшет-ридера Molecular Devices M5e при температуре окружающей среды с применением прозрачных микро-планшетов с половинным объемом лунок. Планшет-ридер настраивали для считывания поглощения при 340 нм в динамичном режиме в течение 15 мин. Данные регистрировали как тангенс угла наклона ответа поглощения ко времени. Тангенсы угла наклона ответа поглощения в зависимости от времени нормализовали относительно тангенсов угла наклона для планшетов, содержащих DMSO. Затем строили график данного нормализованного соотношения в зависимости от концентрации малых молекул и данные аппроксимировали с помощью четырех-параметрической аппроксимации с применением GraphPad Prism. Средняя точка данного графика представляла собой IC50 и являлась концентрацией, при которой происходит ингибирование пятидесяти процентов общего ответа. Каждое средство, не достигшее ингибирования пятидесяти процентов при наивысшей тестируемой концентрации, регистрировали как IC50, превышающую наивысшую тестируемую концентрацию (т.е. IC50 > 25 мкМ).

Таблица 2
Ингибирующая миозин активность у выбранных соединений^a

№ соединения	Биохимическая активность (pCa ₇₅)	Биохимическая активность (pCa ₅₀)
1	+++	+++
2	++	
3	+++	
4	+++	
5	+++	
6	+++	
7	+++	
8	+++	
9	+++	
10	+++	
11	++	
12	+++	
13	+++	
14	+++	
15	+++	
16	++	
17	+++	
21	+++	
22	++	
24	+++	
25	+	
26	+++	
27	+++	+++
28	+++	
29	+++	
30	+++	
31	+++	
32	+++	
33	+++	
34	+++	
35	+++	+++
36		++

042175

37	++	
38	+++	+++
39	+++	
40	+++	
41	+++	
42	+++	
43	+++	
44	+++	
45	+++	+++
46	++	
47	++	
48	++	++
49	+++	+++
50	+++	
51	++	
52	+++	
53	++	
54	++	++
55	+++	
56	+	
57		++
58	+++	
59	+++	
61	++	
62		+++
63		+++
64		++

042175

65		++
66		++
67		+++
68		+++
69	++	+++
70	++	
71		+++
72	++	
73	++	
74	++	
75	++	
76	++	
77	++	
78	+++	
79	++	
80	+++	
81	++	
82	+++	+++
83	+++	
84	+++	
85	+++	
86	++	
90	++	
91	++	
92	++	++
93	+++	++
94	+++	

95	+++	+++
99	+++	
100	++	
101		++
102		++
103		+++
104		+++
105		+++
106		+++
107		+++
108		+++
109		++
110		++
111		++
112		+++
113		++
114		+++
115		
116		+++
117		+++
118		+++
119		+++
120		+++
121		+++
122		++
123		+++
124		+++
125		+++
126		++
127		+++
128		++
129		++
130		+++
131		+++
132		+++
133		+++
134		+++
135		+++
136		+++
137		+++

^a +++ соответствует значениям IC50 ниже 1 мкМ.

++ соответствует значениям IC50 от 1 до 15 мкМ.

+ соответствует значениям IC50 выше 15 мкМ.

Избирательность в отношении миофибрилл скелетных мышц кролика оценивали как описано выше, за исключением того, что источником миозина служил быстрый миозин волокон скелетных мышц кролика в форме миофибрилл. Дозозависимые ответы в отношении миофибрилл скелетных мышц кролика определяли как описано выше.

Пример 74. Стереохимическое предпочтение в отношении активности.

Сравниваемые пары стереоизомеров тестировали в отношении их способности ингибировать активность миозина, как описано выше. Результаты обобщены в таблице 3. Во всех случаях (R) стереоизомер являлся значимо менее активным, чем (S) стереоизомер.

Таблица 3

Относительные активности (S) и (R) стереоизомеров^a

(S) стереоизомер			(R) стереоизомер		
Соединение №	IC50 (pCa ₇₅)	IC50 (PCa ₅₀)	Соединение №	IC50 (pCa ₇₅)	IC50 (pCa ₅₀)
1	0,67 мкМ	0,56 мкМ	19R	23,93 мкМ	51,87 мкМ
21	0,39 мкМ		20R	19,64 мкМ	
59	0,45 мкМ		60R	>39,2 мкМ	

^a Анализ проводили с применением 0,5 мкМ миозина, поэтому значения IC50 ниже 1,0 мкМ являются приближенными.

Пример 75. Анализ сократительной способности кардиомиоцитов.

Сократимость миоцитов желудочка взрослой крысы устанавливали по определению краев с помощью системы IonOptix для исследования сократимости. Аликвоты миоцитов в растворе Тироде (137 mM NaCl, 3,7 mM KCL, 0,5 mM MgCl₂, 1,5 mM CaCl₂, 4 mM HEPES, 11 mM глюкоза) помещали в перфузионную камеру (Series 20 RC-27NE; Warner Instruments), давали прикрепиться к покровному стеклу, а затем заливали 37°C раствором Тироде. Миоциты подвергали стимуляции при 1 Гц и 10 В. Для экспериментов по сократимости применяли только миоциты с четкой исчерченностью, в состоянии покоя до стимуляции, длиной клетки 120-180 микрон, базальной фракцией укорочения равной 3-8% длины клетки и ритмом сокращения более 100 мкм в секунду. Для определения ответа на соединения миоциты сперва заливали на 60 секунд раствором Тироде, затем 5 мин соединением и 140 секунд отмывали раствором Тироде. Данные непрерывно регистрировали с применением программного обеспечения IonOptix. Данные по сократимости анализировали с применением программного обеспечения Ionwizard (IonOptix). Для каждой клетки, 10-20 скачков сокращения усредняли и сравнивали в исходных (без соединения) условиях и условиях при обработке соединением. Активность соединения измеряли по эффектам в отношении фракции укорочения (FS), при этом фракция укорочения представляет собой отношение максимальной длины клетки при сокращении, деленной на исходную длину клетки, нормализованную к 100% относительно необработанной клетки.

Таблица 4

Ингибирование сокращения кардиомиоцитов выбранными соединениями^a

ID	Активность при 0,3 мкМ	Активность при 1,0 мкМ
1	++	+++
2	++	+++
12	н. о.	++
19	н. о.	+
27	++	н. о.
67	н. о.	+++

^a + представляет значения ингибирования фракции укорочения менее 33%.

++ представляет значения ингибирования фракции укорочения 33-66%.

+++ представляет значения ингибирования фракции укорочения более 66%.

Пример 76. Сильный фармакодинамический эффект у крысы.

Типичные соединения тестировали в отношении их способности модулировать сердечную сократимость у крысы в качестве меры целевого воздействия in vivo. Фракцию укорочения, меру сократимости, определяли путем обнаружения изменения диаметра в левом желудочке в конце систолы/сокращения (LVESd) относительно диастолы/расслабления (LVEDd) и выражения этого изменения в виде относительного показателя FS=(LVEDd-LVESd)/LVEDd. Накормленных самцов крыс Sprague-Dawley подвергали легкой анестезии изофлураном и измеряли исходную фракцию укорочения в парастернальной позиции с применением трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ). После данного измерения животных возвращали в исходное состояние, и они получали однократную дозу соединения (4 мг/кг) путем искусст-

венного перорального введения. Через три часа после введения дозы для определения эффектов лекарственного средства в отношении сократимости под легким наркозом снимали вторую и третью эхокардиограмму. Эффекты представлены в табл. 5 в виде процента уменьшения исходной фракции укорочения.

Таблица 5

Ингибирование сократимости у крысы wybranными соединениями^a

ID	% уменьшения фракции укорочения через 3 ч после введения дозы
1	+++
45	+
48	+++
49	+++
69	+
70	++
71	+++

^a+ представляет относительное изменение фракции укорочения менее 15%.

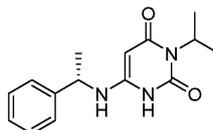
++ представляет относительное изменение фракции укорочения 15-30%.

+++ представляет относительное изменение фракции укорочения более 30%.

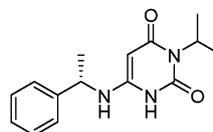
Несмотря на то что с целью ясности понимания настоящее изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстраций и примеров, специалисту в данной области техники будет понятно, что на практике можно осуществлять определенные изменения и модификации в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждая ссылочная литература, приведенная в настоящем документе, включена посредством ссылки во всей своей полноте в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылочная литература была отдельно включена посредством ссылки. В случае конфликта между настоящей заявкой на данный патент и предусмотренной в настоящем документе ссылкой настоящая заявка будет иметь преимущество.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

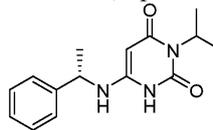
1. Способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM), предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, представляющего собой



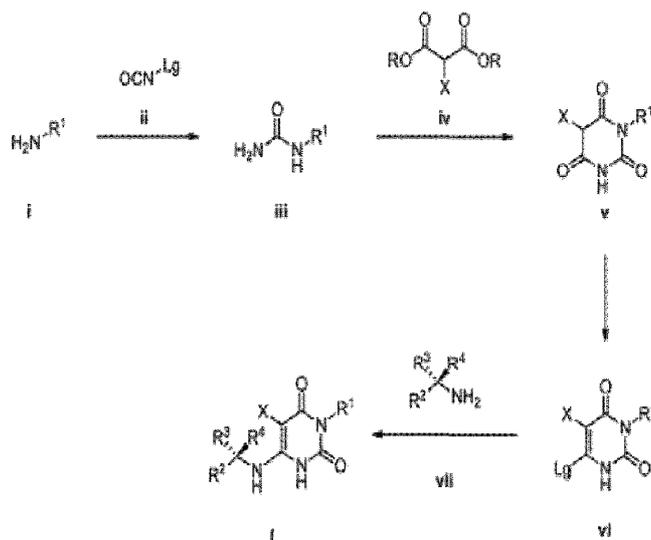
2. Способ лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, представляющего собой



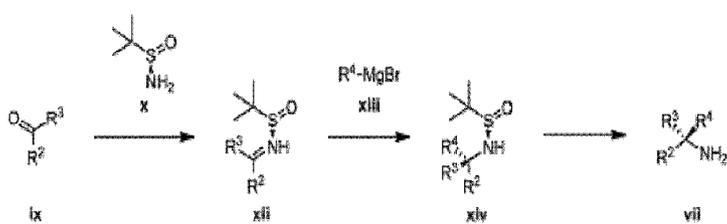
3. Способ лечения диастолической дисфункции, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, представляющего собой



4. Способ по п.1, где указанное лечение уменьшает сужение выходного отдела левого желудочка у пациента.



Фиг. 1А



Фиг. 1В