

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045274

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.10

(21) Номер заявки
202191711

(22) Дата подачи заявки
2019.12.13

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

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

(31) 62/781,356

(32) 2018.12.18

(33) US

(43) 2021.10.04

(86) PCT/US2019/066125

(87) WO 2020/131597 2020.06.25

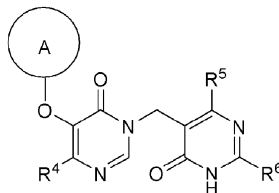
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

(56) WO-A1-2014058747
WO-A1-2015153304

(72) Изобретатель:
Конверсо Антонелла, Эль Марроуни
Абделлатиф, Форстер Эшли, Фри
Джессика Л., Хантер Дэвид Н.,
Кудук Скотт Д., Митчелл Хелен Дж.,
Нантермет Филиппе, Ша Дэю, Шайн
Уилльям Дэниэл, Ван Чэн, Ван Дегин
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производным пиримидона формулы I



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

B1

045274

045274

B1

Предпосылки создания изобретения

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

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

Доступные антиретровирусные лекарственные средства действуют путем блокирования вируса на разных стадиях жизненного цикла вируса. Например, ингибиторы обратной транскриптазы нацелены на обратную транскриптазу вируса и предотвращают копирование РНК-генома в ДНК, ингибиторы интегразы блокируют способность скопированной ДНК интегрироваться в клетку-хозяина, а ингибиторы протеаз предотвращают созревание вируса, так что вирионы, образующиеся из клетки, обработанные ингибиторами протеаз, являются незрелыми и неинфекционными. После того, как произошла интеграция, клетка инфицируется до тех пор, пока она не погибнет в результате нормального пути гибели клеток, ускоренной гибели из-за вирусных факторов или до тех пор, пока она не станет мишенью для иммунной системы. Хотя ожидается, что большинство инфицированных клеток погибнет в течение ~2 дней после заражения, быстрое возобновление виремии после прекращения лечения является показателем того, что инфицированные клетки остаются даже после многих лет лечения (см., например, J.B. Dinoso et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2009, 106(23): 9403-9408). Таким образом, новые методы лечения, которые могут селективно уничтожать ВИЧ-инфицированные клетки, предоставят новые варианты лечения инфекции ВИЧ. Лечение соединениями, которые могут ускорять гибель ВИЧ-инфицированных клеток и уменьшать общее количество инфицированных вирусом клеток, которые сохраняются у пациентов, имеет важное значение для уменьшения низкоуровневой виремии у пациентов с подавленным иммунитетом, а также может играть важную роль в стратегии лечения ВИЧ.

Сущность изобретения

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

Подробное описание изобретения

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

Соединения, описанные здесь, также обладают активностью в качестве нуклеозидных ингибито-

ров обратной транскриптазы (NNRTI) вследствие гомологии между зрелым и незрелым RT-карманом ВИЧ, что позволяет соединениям по изобретению связываться со зрелым гидрофобным карманом вблизи активного сайта вирусного фермента ОТ. Связывание со зрелой ОТ приводит к ингибированию ферментативной активности и продуцированию ДНК провируса, что предотвращает инфицирование наивных CD4+ Т-клеток.

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

Настоящее изобретение относится к соединению, которое выбрано из группы, состоящей из:

5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-(дифторметил)-5-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2,6-диметил-4-оксо-4,5-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;

3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил;
3-бром-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метоксибензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил;
4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил;
3-хлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3,5-дихлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,4,5-трифторбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-фторбензонитрил;
4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-гидрокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метил-5-(трифторметил)бензонитрил;
3-циклопропил-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3-(диформетил)-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;

2-хлор-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)бензонитрил;
5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метил-6-оксо-2-((пиримидин-2-илокси)метил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метил-6-оксо-2-((пиримидин-2-илокси)метил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил;
3-((4-бром-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил;
2-амино-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
(S)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
(R)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
(S)-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
(R)-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
(S)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил,

(R)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил ;
(S)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил;
(R)-5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-этил-2-фторбензонитрил;
5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2-(3-гидроксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;

5-(дифторметил)-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2-(3-гидроксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
4-((1-((2-(3-гидроксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2-(метоксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((4-метил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(3-метоксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
метил-3-(5-((5-(5-хлор-3-циано-2-фторфенокси)-6-оксо-4-(перфторэтил)пиримидин-1(6Н)-ил)метил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропаноат;
3-((1-((4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;

5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
2-((1-((4-циклопропил-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((4-(фторметил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((4-(дифторметил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3-(дифторметил)-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(дифторметил)-2-метил-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,4-дифторбензонитрил;
5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;

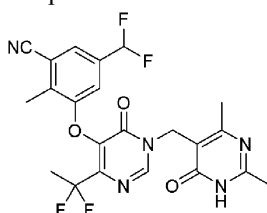
[illegible]

2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил;
5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил;
2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(трифторметил)бензонитрил;
3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой:

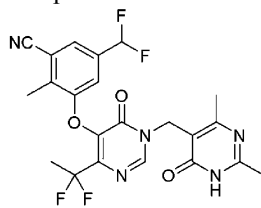
(3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрили его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры;
(3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрили его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры;
2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрили его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры;
4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил и его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры;
5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-2-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,2-дигидропиримидин-3-ил)окси)бензонитрил и его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры; и
5-(диформетил)-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил и его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры;
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой

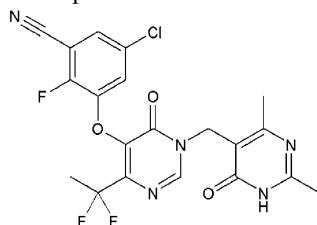


или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой

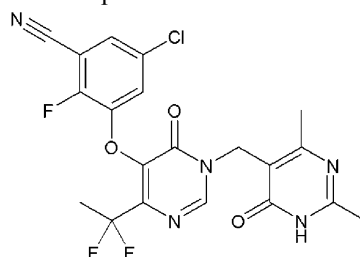


В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой

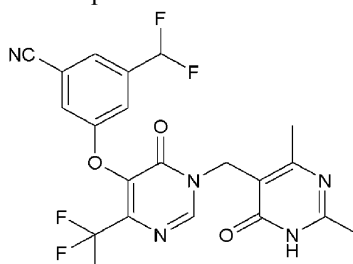


или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой

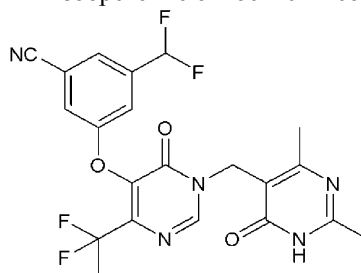


В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой

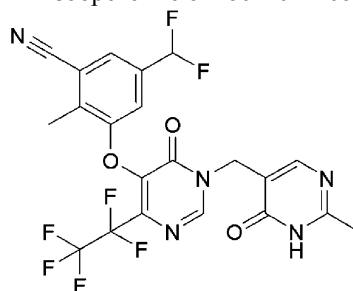


или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой

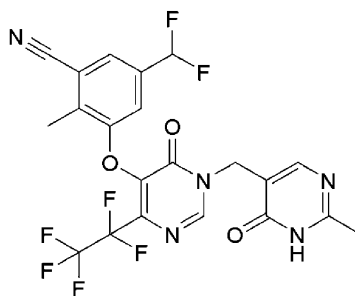


В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой

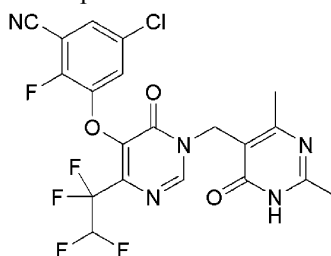


или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой

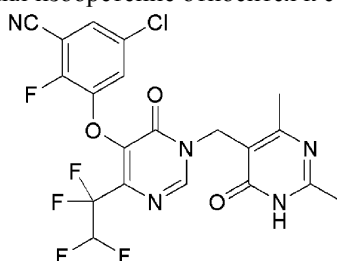


В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляющему собой



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

"ВИЧ-наивные клетки" представляют собой клетки, которые не инфицированы ВИЧ.

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

"Стабильное" соединение - это соединение, которое может быть получено и выделено, и чья структура и свойства остаются или могут оставаться в основном неизменными в течение периода времени, достаточного для использования соединения для целей, описанных в данном документе (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту). Соединения по изобретению ограничены стабильными соединениями.

Настоящее изобретение охватывает индивидуальные диастереомеры, в частности эпимеры, т.е. соединения, имеющие одинаковую химическую формулу, но различающиеся пространственным расположением вокруг одного атома. Изобретение также охватывает смеси диастереомеров, особенно смеси эпимеров, во всех соотношениях. Изобретение охватывает соединения, имеющие либо (R), либо (S) стереоконфигурацию в асимметричном центре и в любых дополнительных асимметричных центрах, которые могут присутствовать в соединении, а также их стереоизомерные смеси. Варианты осуществления настоящего изобретения также включают смесь энантиомеров, обогащенную на 51% или более одним из энантиомеров, включая, например, содержание одного энантиомера 60% или более, 70% или более, 80% или более, или 90% или более. Отдельный эпимер является предпочтительным. Отдельный или единственный энантиомер относится к энантиомеру, полученному хиральным синтезом и/или с использованием общеизвестных методик разделения и очистки, и который может составлять 100% одного энантиомера или может содержать небольшие количества (например, 10% или менее) противоположного энантиомера. Таким образом, объектом настоящего изобретения являются отдельные энантиомеры в чистой форме, как левовращающие, так и правовращающие антиподы, в форме рацематов и в форме смесей двух энантиомеров во всех соотношениях. В случае цис/транс-изомерии изобретение охватывает как цис-форму, так и транс-форму, а также смеси этих форм во всех соотношениях.

При желании получение отдельных стереоизомеров можно проводить путем разделения смеси обычными методами, например хроматографией или кристаллизацией, использованием стереохимически однородных исходных материалов для синтеза или стереоселективным синтезом. Перед разделением стереоизомеров можно проводить необязательную дериватизацию. Разделение смеси стереоизомеров

можно проводить на промежуточной стадии во время синтеза соединения, или ее можно проводить в отношении конечного рацемического продукта. Абсолютная стереохимия может быть определена с помощью рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных продуктов, которые при необходимости дериватизируются с помощью реагента, содержащего стереогенный центр известной конфигурации. Альтернативно, абсолютная стереохимия может быть определена спектроскопическим анализом колебательного кругового дихроизма (VCD). Настоящее изобретение охватывает все такие изомеры, а также соли, сольваты (включая гидраты) и сольватированные соли таких рацематов, энантиомеров, диастереомеров и таутомеров и их смесей.

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

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

Соответственно, соединения или их соли, включая их фармацевтически приемлемые соли, варианты осуществления и конкретные соединения, описанные и заявленные здесь, охватывают все возможные стереоизомеры.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, где соединение или его соль находится по существу в чистой форме. Используемый здесь термин "по существу чистый" означает, что продукт, содержащий соединение или его соль (например, продукт, выделенный из реакционной смеси, обеспечивающей соединение или соль), состоит из соединения или его соли, с содержанием соединения или его соли по меньшей мере приблизительно 60 мас.%, обычно - по меньшей мере приблизительно 70 мас.%, предпочтительно - по меньшей мере приблизительно 80 мас.%, более предпочтительно - по меньшей мере приблизительно 90 мас.% (например, от приблизительно 90 мас.% до приблизительно 99 мас.%), даже более предпочтительно - по меньшей мере приблизительно 95 мас.% (например, от приблизительно 95 мас.% до приблизительно 99 мас.% или от приблизительно 98 мас.% до 100 мас.%) и наиболее предпочтительно - по меньшей мере около 99 мас.% (например, 100 мас.%). Уровень чистоты соединений и солей может быть определен с использованием стандартного метода анализа, такого как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ, HPLC) и/или масс-спектрометрия (MS) или методы ЯМР. Если используют несколько методов анализа, и эти методы обеспечивают экспериментально значимые различия в определенном уровне чистоты, то приоритетным является метод, обеспечивающий наивысший уровень чистоты. Соединение или соль 100% чистоты - это соединение, не содержащее обнаруживаемых примесей, в соответствии со стандартным методом анализа. Что касается соединения по изобретению, которое имеет один или несколько асимметричных центров и которое может находиться в виде смесей стереоизомеров, то по существу чистое соединение может быть либо по существу чистой смесью стереоизомеров, либо по существу чистым индивидуальным стереоизомером.

Соединения и их фармацевтически приемлемые соли применимы для индукции димеризации GAG-POL в ВИЧ-инфицированных клетках, и, таким образом, для селективного уничтожения ВИЧ-

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

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

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

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

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

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

Другие варианты осуществления изобретения включают следующие объекты настоящего изобретения.

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

(b) Способ лечения или профилактики инфекции, вызванной ВИЧ, или лечения, профилактики или задержки начала прогрессирования СПИДа или СПИД-ассоциированного комплекса (ARC) у человека, нуждающегося в этом, который включает введение человеку эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

(c) Способ индукции димеризации GAG-POL в ВИЧ-инфицированных клетках человека, нуждающегося в этом, который включает введение человеку эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

(d) Способ селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности в отношении к не инфицированным ВИЧ клеткам у человека, который включает введение человеку эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

(e) Способ по любому из (b)-(d), дополнительно включающий введение человеку эффективного количества одного или нескольких дополнительных совместимых противовирусных агентов, действующих против ВИЧ, выбранных из нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов транслокации обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ и ингибиторов последующего присоединения.

(f) Способ усиления подавления виремии ВИЧ у человека, где виремия подавляется за счет введения из одного или нескольких совместимых противовирусных агентов, действующих против ВИЧ, который включает дополнительно введение человеку эффективное количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

(g) Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения или профилактики инфекции ВИЧ, или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC у человека.

(h) Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, для селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности по отношению к не инфицированным ВИЧ клеткам у человека.

(i) Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, для усиления подавления виремии ВИЧ у человека, где виремия подавляется одним или несколькими совместимыми противовирусными агентами, действующими против ВИЧ.

(j) Способ по любому из пп. (b)-(d) или (f), где ВИЧ представляет собой ВИЧ-1.

(k) Применение по любому из (g)-(i), где ВИЧ представляет собой ВИЧ-1.

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

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

Термин "введение" и его варианты (например, "вводят" соединение) по отношению к соединению означает предоставление соединения субъекту, нуждающемуся в лечении или профилактике, и включает как самостоятельное введение, так и введение субъекту другим лицом или любым другим способом. Когда соединение предоставляется в комбинации с одним или несколькими другими активными агентами (например, противовирусными агентами, полезными для лечения или профилактики инфекции ВИЧ или СПИДа), термины "введение" и его варианты понимаются как включающие предоставление соединения и других агентов в одно и то же время или в разное время. Когда агенты комбинации вводятся одновременно, их можно вводить вместе в единой композиции или их можно вводить по-отдельности.

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

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

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

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

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

лекарственного средства, приспособленного для обеспечения эффективного количества соединения или фармацевтической композиции соединения в течение продолжительного периода времени.

Композиции

Твердые препараты, подходящие для перорального введения (например, порошки, пилюли, капсулы и таблетки), могут быть приготовлены согласно методикам, известным в данной области, и при этом могут быть использованы такие твердые эксципиенты, как крахмалы, сахара, каолин, лубриканты, связующие, дезинтегранты и т.п. Жидкие препараты, подходящие для перорального введения (например, суспензии, сиропы, эликсиры и т.п.), могут быть приготовлены согласно методикам, известным в данной области, и при этом могут быть использованы любые обычные среды, такие как вода, гликоли, масла, спирты и т.п. Композиции для парентерального введения могут быть приготовлены согласно методикам, известным в данной области, и для этого обычно используют в качестве носителя стерильную воду, и, необязательно, другие ингредиенты, такие как добавки, способствующие растворимости. Растворы для инъекций могут быть приготовлены способами, известными в данной области, и при этом носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или раствор, содержащий смесь физиологического раствора и глюкозы. Имплантируемые композиции могут быть получены способами, известными в данной области, и при этом носитель включает активный химический ингредиент с полимерами и подходящими эксципиентами, или они используются в составе имплантируемого устройства для доставки лекарственного средства. Дополнительное описание методов, подходящих для использования при приготовлении фармацевтических композиций для использования в рамках настоящего изобретения, а также ингредиентов, подходящих для использования в указанных композициях, представлено в справочнике Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012, ISBN 978 0 85711-062-6, а также в предыдущих изданиях.

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

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

Для перорального введения (например, для таблеток или капсул) или для других путей введения дозированные единицы могут содержать от 100 мг до 1500 мг активного ингредиента, например, но без ограничения, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400 или 1500 миллиграммов активного ингредиента при симптоматической корректировке дозировки для пациента, подлежащего лечению. Кроме того, соединение может быть приготовлено в виде композиций для перорального введения в форме составов для немедленного или модифицированного высвобождения, такого как пролонгированного или контролируемого высвобождения. Когда соединение вводят в виде соли, ссылка на количество соединения в миллиграммах или граммах основана на количестве соединения в свободной форме (т.е. в несольевой форме) соединения.

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

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

"Агент против ВИЧ" представляет собой любой агент, который прямо или косвенно эффективен в

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

Таблица А

Противовирусные средства для лечения инфекции ВИЧ или СПИДа

Название	Тип
абакавир, ABC, ZIAGEN®	NRTI
абакавир+ламивудин, EPZICOM®	NRTI
абакавир+ламивудин+зидовудин, TRIZIVIR®	NRTI
AZT, зидовудин, азидотимидин, RETROVIR®	NRTI
биктегравир	InSTI
биктегравир+тенофовир алафенамид фумарат+эмтрицитабин, BIKTARVY®	InSTI/NRTI/NRTI
капавирин	NNRTI
ddC, залцитабин, дидезоксицитидин, HIVID®	NRTI
ddI, диданозин, дидезоксиинозин, VIDEX®	NRTI
ddI (энтеросолюбильное покрытие), VIDEX EC®	NRTI
делавирдин, DLV, RESCRIPTOR®	NNRTI
долутегравир, TIVICAY®	InSTI
долутегравир+абакавир+ламивудин, TRIUMEQ®	InSTI/NRTI/NRTI
доравирин, PIFELTRO™	NNRTI
доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил фумарат, DELSTRIGO™	NNRTI/NRTI/NRTI
эфавиренц, EFV, SUSTIVA®, STOCRIN®	NNRTI
эфавиренц/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат, ATRIPLA®	NNRTI/NRTI/NRTI
EFdA (4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозин)	NRTI

эльвитегравир, VITEKTA®	InSTI
эмтрицитабин, FTC, EMTRIVA®	NRTI
эмтрицитабин+тенофовир дизопроксил фумарат, TRUVADA®	NRTI/NRTI
эмвирин, COACTINON®	NNRTI
энфувиртид, FUZEON®	FI
диданозин с энтеросолюбильным покрытием, VIDEX EC®	NRTI
этравирин, TMC-125	NNRTI
ИБализумаб-уийк (TROGARZO®)	Ингибитор последующего присоединения или моноклональное антитело
ламивудин, 3TC, EPIVIR®	NRTI
ламивудин+зидовудин, COMBIVIR®	NRTI/NRTI
маравирик, SELZENTRY®	EI
невирапин, NVP, VIRAMUNE®	NNRTI
ралтегравир, ISENTRESS™	InSTI
рилпивирин, EDURANT®	NNRTI
ставудин, d4T, дидегидродезокситимидин, ZERIT®	NRTI
тенофовир дизопроксил фумарат (TDF), VIREAD®	NRTI
тенофовира алафенамида фумарат (TAF)	NRTI
викривирок	EI

EI=ингибитор проникновения; FI=ингибитор слияния; InSTI=ингибитор интегразы; NRTI=нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы; NNRTI=не нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; NRTTI=нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы

Некоторые из перечисленных в таблице препаратов используются в виде солей; например, сульфат абакавира, мезилат делавирдина.

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

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

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

ACN=ацетонитрил
AcOH=уксусная кислота
водн. = водный
B ₂ Pip ₂ =бис(пинаcolato)диборон
BPO=перекись бензоила
CAN=нитрат церия аммония
предкатализатор cатаCXium A Pd G2=хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий (II);
DAST = (диэтиламино) трифторид серы
DCE=1,2-дихлорэтан
DCM=дихлорметан
DDQ=2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DIAD=диизопропилазодикарбоксилат
DHP=3,4-дигидро-2H-пиран
DIBAL-H=гидрид диизобутилалюминия
DIPEA - диизопропилэтиламин
DME=диметоксиэтан
DMF=N, N- диметилформамид
Периодинан Десса-Мартина=1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он
DMSO=диметилсульфоксид

DMSO-d ₆ =дейтерированный диметилсульфоксид
eg=например, но без ограничения
EDC=1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EDTA=этилендиаминтетрауксусная кислота
EtOAc=этилацетат
EtOH=этанол
FBS=фетальная телячья сыворотка
GFP=зеленый флуоресцентный белок
ВИЧ, HIV=вирус иммунодефицита человека
HOBT=гидроксibenзотриазол
HPLC, ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография
час=час, часы
Int=промежуточный
Ir[(Ome)(1,5-COD)] ₂ =димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I)
LCAP=процент площади в жидкостной хроматографии
LC-MS=жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LDA=диизопропиламид лития
LAH=алюмогидрид лития
m-CPBA=3-хлорпербензойная кислота
Me=метил
MeI=метилюдиод
MeOH=метанол
Me-THF=2-метилтетрагидрофуран
MTBE=метил-трет-бутиловый эфир
мин=минута, минуты
MS, MC=масс-спектрометрия
MsCl=метансульфонилхлорид
NBS=N-бромосукцинимид
n-BuLi=n-бутиллитий
NCS=N-хлорсукцинимид
NHS=нормальная человеческая сыворотка

NMP=N-метил-2-пирролидинон
ЯМР=ядерный магнитный резонанс
PBMC=моноклеарные клетки периферической крови
PBS=физиологический раствор с фосфатным буфером
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ =трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) = [1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ =ацетат палладия (II)
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ =тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
PE=петролейный эфир
PHA=фитоагглютинин
PMB=4-метилоксибензил
PMBCl=4-метоксибензилхлорид
PPTS=4-толуолсульфоновая кислота
КТ=комнатная температура
SNAg=нуклеофильное ароматическое замещение
TBAF=фторид тетрабутиламмония
Tc=карбоксилат тиофена
t-BuOH=трет-бутанол
t-BuOK=трет-бутоксид калия
прекатализатор t-buXPhos Pd G3 = [(2-ди-трет-бутилфосфино-2', 4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]метансульфонат палладия (II)
TEA=триэтиламин
TFA=трифторуксусная кислота
TFAA=трифторуксусный ангидрид
THF=тетрагидрофуран
TLC, ТСХ=тонкослойная хроматография
TMS-Cl=триметилсилилхлорид
X-Phos=2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

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

Схема 1.

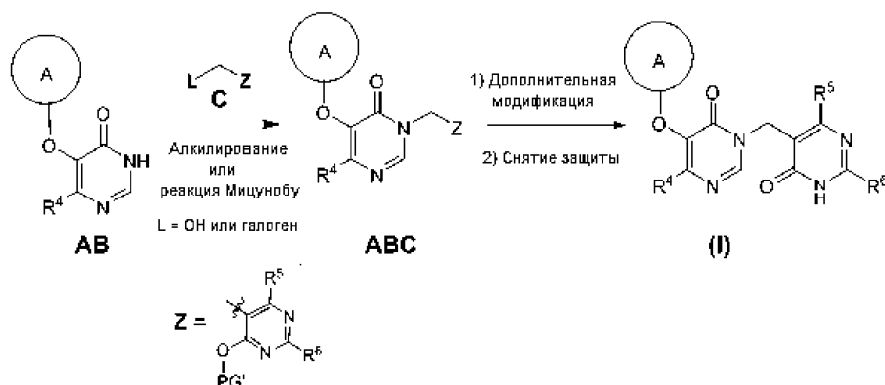


Схема 1 иллюстрирует способ получения соединений. Промежуточное соединение АВ получено в соответствии с процедурами, проиллюстрированными в разделе Промежуточные соединения АВ. Реак-

цию Мицунобу или алкилирование проводили с использованием подходящего бензильного спирта или галогенида пириmidона (промежуточное соединение C), получая промежуточное соединение ABC. Промежуточное соединение C обычно имеет защищенный пириmidоновый фрагмент, который показан на Схеме 1 как Z. Синтез промежуточного соединения C проиллюстрирован в разделе Промежуточные соединения C. Полученное в результате промежуточное соединение ABC может необязательно подвергаться дополнительной модификации, с последующей стадией снятия защиты, с получением соединений.

Схема 2.

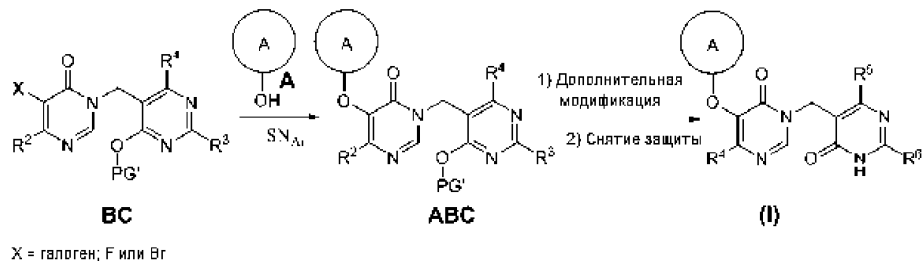


Схема 2 иллюстрирует другой способ получения соединений. Для получения промежуточного соединения ABC используют реакцию SN_{Ar} между фенолом А (либо коммерчески доступны, либо полученным с использованием процедур, показанных в разделе Промежуточные соединения А) и промежуточного соединения ВС (полученного с использованием процедур, показанных в разделе Промежуточные соединения ВС). Пириmidоновое кольцо С как правило защищено защитной группой (PG'), такой как метил или группой PMB. Полученное промежуточное соединение ABC может затем необязательно подвергаться дополнительной модификации с последующей стадией снятия защиты, с получением соединений.

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

Ход реакций контролировали либо аналитической тонкослойной хроматографией (TLC), обычно проводимой на пластинах для TLC с предварительно нанесенным покрытием силикагелем E. Merck 60F-254 с толщиной слоя 0,25 мм, либо аналитической жидкостной хроматографией-масс-спектрометрией (LC-MS). Обычно использовали аналитическую систему LC-MS, состоящую из установки Waters ZQ™ с ионизацией электрораспылением, работающую в режиме обнаружения положительных ионов с помощью HPLC Agilent серии 1100 с автоматическим отбором проб. Колонка обычно представляла собой Waters Xterra MS C18, 3,0×50 мм, 5 мкм, или Waters Acquity UPLC® BEH C18 1,0×50 мм, 1,7 мкм. Скорость потока составляла 1 мл/мин, а объем инъекции составлял 10 мкл. УФ-детектирование проводили в диапазоне 210–400 нм. Подвижная фаза состояла из растворителя А (вода плюс 0,05% TFA) и растворителя В (ацетонитрил плюс 0,05% TFA) с градиентом 100% растворителя А в течение 0,7 мин с переходом на 100% растворителя В в течение 3,75 мин, выдерживания в течение 1,1 мин, затем переход к 100% растворителя А в течение 0,2 мин. Анализ LC-MS проводили с использованием системы Waters Classing Acquity, оснащенной детекторами TUV и MS, и масс-спектрометра Waters SQD, Shimadzu 20 UV при 254 и 220 нм, с масс-спектрометром Shimadzu 2010 или 2020 или HPLC Agilent 1200 с DAD/ELSD и G6110 MSD, с использованием одного из следующих условий: 1) колонка Ascentis Express C18 (3×50 мм) 2,7 мкм, с использованием подвижной фазы, содержащей А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде и В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, с градиентом от 90:10 (А:В) до 5:95 (А:В) в течение 6 мин, при скорости потока 1,8 мл/мин, УФ-детектирование при 210 нм; 2) колонка Aquity BEH C18, (1,0×50 мм) 1,7 мкм, с использованием подвижной фазы, содержащей А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде и В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, с градиентом от 90:10 (А:В) до 5:95 (А:В) в течение 2 мин при скорости потока 0,3 мл/мин, УФ-детектирование при 215 нм; 3) колонка Agilent YMC J'Sphere H-80 (3×50 мм) 5 мкм, с использованием подвижной фазы, содержащей А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде и В: ацетонитрил, с градиентом от 95:5 (А:В) до 0:100 (А:В) в течение 3,6 мин, и 0:100 (А:В) в течение 0,4 мин при скорости потока 1,4 мл/мин, УФ-детектирование при 254 и 220 нм, и квадрупольный масс-спектрометр Agilent 1100; 4) колонка Agilent TC-C18 (2,1×50 мм) 5 мкм, с использованием подвижной фазы, содержащей А: 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде и В: 0,01875% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, с градиентом от 90:10 (А:В) в течение 0,4 мин от 90:10 до 0:100 (А:В) в течение 3 мин, и 10:90 (А:В) в течение 0,6 мин, при скорости потока 0,8 мл/мин, УФ-детектирование при 254 и 220 нм, и квадрупольный масс-спектрометр Agilent 6110.

Очистку с помощью препаративной HPLC обычно выполняли с использованием либо масс-спектрометрической системы, либо системы без контроля массы. Обычно очистку выполняли на рабочей станции Waters Chromatography Workstation, с системой LC-MS, состоящей из: одноквадратной сис-

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

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

Хиральное разделение SFC проводили на установке Sepiate Prep SFC 100, Multigram II (MG II), THAR80 prep SFC или Waters SFC (80, 200 или 350), с использованием следующих условий: Хиральный метод A: колонка AD-H, 15% этанол/CO₂; Хиральный метод B: колонка AD-H, 20% IPA/CO₂; Хиральный метод C: колонка AS-H, 20% MeOH/CO₂; Хиральный метод D: колонка AD-H, 20% этанол/CO₂; Хиральный метод E: колонка Lux Cellulose-4, 30% этанол/CO₂; Хиральный метод F: колонка IA, 15% этанол/CO₂; Хиральный метод G: колонка IA, 40% метанол/CO₂; Хиральный метод H: колонка AD-H, 10% метанол/CO₂; Хиральный метод I: колонка AD-H, 30% этанол/CO₂; Хиральный метод J: колонка AD-H, 40% этанол/CO₂; и Хиральный метод K: колонка IG, 12% метанол/CO₂. Хиральную аналитическую хроматографию наиболее часто выполняли на одной из колонок CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA или CHIRALCEL® OJ (250×4,6 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.), используя в качестве изократических систем смеси растворителей с указанным процентным содержанием этанола в гексане (% Et/Hex) или изопропанола в гептане (% IPA/Hept). Хиральную препаративную хроматографию проводили на одной из колонок CHIRALPAK AS, of CHIRALPAK AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA, CHIRALCEL® OJ (20×250 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.), используя в качестве изократических систем растворителей смеси растворителей, указанных для хиральной аналитической хроматографии или в условиях сверхкритической жидкости (SFC).

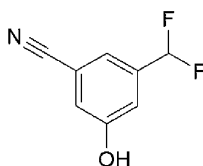
Протонный или ¹H ЯМР регистрировали с использованием ЯМР-спектрометра Varian Unity-Inova 400 МГц с зондом Varian 400 ATB PFG 5 мм, Nalorac DBG 400-5 или Nalorac IDG 400-5, MR-спектрометра Varian-400MHz с зондом Auto X ID PFG Probe 5 мм, спектрометра Varian 400 MHz VNMRs с зондом PFG 4Nuc Probe 5 мм,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

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

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

Промежуточные соединения А.

Промежуточное соединение А01.



3-(Дифторметил)-5-гидроксибензонитрил.

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

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

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

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

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

К перемешиваемому раствору 3-((4-метоксибензил)окси)-5-винилбензонитрила (28 г, 0,1 моль) в диоксане/H₂O (180 мл/60 мл) добавляли 2,6-лутидин (22 г 0,2 моль), OsO₄ (1,3 г, 5 ммоль) и NaIO₄ (43 г, 0,2 моль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По завершении реакции смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (2-10% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,95 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).

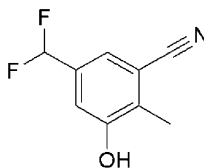
Стадия 4: 3-(дифторметил)-5-((4-метоксибензил)окси)бензонитрил.

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

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

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

Промежуточное соединение A02.



Стадия 1: 5-формил-2-метилбензонитрил.

В 20-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор 5-бром-2-метилбензонитрила (750 г, 38,26 моль) в тетрагидрофуране (6 л), добавляли по каплям при -78°C $n\text{-BuLi}$ (1,54 л, 38,26 моль), полученный раствор перемешивали в течение 30 мин, добавляли по каплям N,N -диметилформамид (295 г, 4,04 моль, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин в ванне с жидким азотом, а затем реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (5 л). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×5 л). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

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

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

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

В 20-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор 3-бром-5-формил-2-метилбензамид (500 г, 2,07 моль) в дихлорметане (10 л), пиридин (524,5 г, 6,63 моль). Полученный раствор перемешивали при 0°C , добавляли по каплям 2,2,2-трифторацетат (1305 г, 6,21 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем гасили смесью вода/лед (5 л) и экстрагировали DCM (3×5 л). Органические слои объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (20% EtOAc /гексан), получая указанное в заголовке соединение.

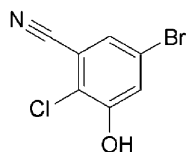
Стадия 4: 3-бром-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил.

К раствору 3-бром-5-формил-2-метилбензонитрила (360 г, 1,61 моль) в дихлорметане (5,4 л) при комнатной температуре добавляли по каплям DAST (260 г, 1,61 моль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем гасили водой/льдом (3 л). Полученный раствор экстрагировали DCM (3×5 л). Органические слои объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 5: 5-(диформетил)-3-гидрокси-2-метилбензонитрил.

К раствору 3-бром-5-(диформетил)-2-метилбензонитрила (320 г, 1,30 моль) в 1,4-диоксане (1,6 л) добавляли раствор KOH (146 г, 2,60 моль) в воде (1,6 л), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (67 г, 64,92 ммоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (55 г, 129,53 ммоль). Полученную смесь продували азотом (3×) и перемешивали при 90°C в течение 1 ч, а затем распределяли между ледяной водой (4 л) и EtOAc (3×2 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (33% EtOAc /гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 182 ($M+1$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,65 (с, 1H), 7,42 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 2,34 (д, $J=1,3$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение A03.



5-Бром-2-хлор-3-гидроксибензонитрил.

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

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

215 и 217 (M+1).

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

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

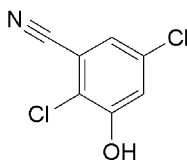
Стадия 3: 5-бром-2-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)бензонитрил.

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

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

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

Промежуточное соединение A04.



2,5-Дихлор-3-гидроксибензонитрил.

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

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

Стадия 2: 2,5-дихлор-3-фторбензонитрил.

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

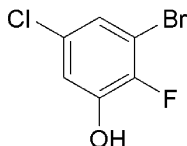
Стадия 3: 2,5-дихлор-3-((4-метоксибензил)окси)бензонитрил.

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

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

К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-3-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила (6,13 г, 19,89 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли TFA (20 мл), а затем перемешивали при 25°C в течение 1 ч. По окончании реакции реакционную смесь выливали в нас. водн. NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали DCM (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. MS: 187,9 (M-1).

Промежуточное соединение A05.



3-Бром-5-хлор-2-фторфенол.

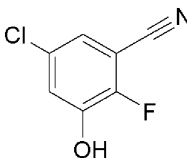
Стадия 1: 2-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

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

Стадия 2: 3-бром-5-хлор-2-фторфенол.

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

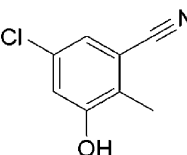
Промежуточное соединение A06.



5-Хлор-2-фтор-3-гидроксибензонитрил.

К раствору 3-бром-5-хлор-2-фторфенола (86 г, 343 ммоль) в NMP (860 мл) добавляли одной порцией CuCN (154 г, 1,72 моль, 5,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 180°C в течение 2 ч, затем распределяли между ледяной водой (1 л) и EtOAc (3×800 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (2-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,33 (шир. с, 1H), 7,49 (дд, $J=2,5$, 4,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=2,5$, 7,6 Гц, 1H).

Промежуточное соединение A07.



5-Хлор-3-гидрокси-2-метилбензонитрил.

Стадия 1: 2,3-дифторбензальдегид.

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

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

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

Стадия 3: 2,3-дифторбензонитрил.

Раствор (E)-N-[(2,3-дифторфенил)метилен]гидроксиламина (2025 г, 12,89 моль) в DMFA (11 л) обрабатывали $POCl_3$ (5688 г, 37,10 моль). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч,

затем распределяли между водой (6 л) и EtOAc (3×6 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (2% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 4: 2-амино-3-фторбензонитрил.

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

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

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

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

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

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

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

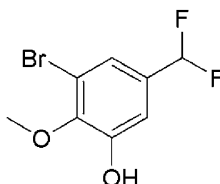
Стадия 8: 5-хлор-3-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилбензонитрил.

К раствору 4-метоксибензилового спирта (410 г, 2,97 моль) в DMF (3200 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (128 г, 5,33 моль) с последующим добавлением по каплям раствора 5-хлор-3-фтор-2-метилбензонитрила (418 г, 2,46 моль) в DMF (800 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем разбавляли ледяной водой (2 л) и экстрагировали EtOAc (3×3 л). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали петролевым эфиром и собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение.

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

Раствор 5-хлор-3-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилбензонитрила (518 г, 1,80 моль) в DCM (1500 мл) обрабатывали TFA (500 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Твердые вещества собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение. MS: 166 (M-1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,67 (с, 1H), 7,3 2-7,33 (д, 1H), 7,07-7,08 (д, 1H), 2,24 (с, 3H).

Промежуточное соединение A08.



3-Бром-5-(диформетил)-2-метоксифенол.

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

К раствору 3-бром-4-гидрокси-5-метоксибензальдегида (10 г, 43,3 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли раствор BBr₃ (9,00 мл, 95 ммоль) в DCM (100 мл), затем реакцию гасили медленным добавлением MeOH (50 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-20%, MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 216,9 (M+1).

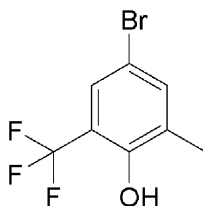
Стадия 2: 3-бром-5-гидрокси-4-метоксибензальдегид.

К раствору 3-бром-4,5-дигидроксибензальдегида (6 г, 27,6 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли карбонат лития (4,09 г, 55,3 ммоль). После перемешивания при 45°C в течение 1 ч реакционную смесь обрабатывали MeI (2,59 мл, 41,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение еще 2 ч, затем выливали в ледяную воду (400 мл), доводили pH до ~6 с помощью 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (5-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 231,0 (M+1).

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

К раствору 3-бром-5-гидрокси-4-метоксибензальдегида (3,23 г, 13,98 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DAST (18,47 мл, 140 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем гасили медленным добавлением нас. водн. NaHCO₃ (100 мл), экстрагировали DCM (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (3-25% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 253,8 (M+1).

Промежуточное соединение A09.



4-Бром-2-метил-6-(трифторметил)фенол.

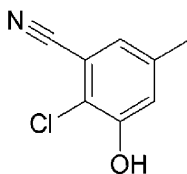
Стадия 1: 4-бром-2-йод-6-(трифторметил)фенол.

Раствор 4-бром-2-(трифторметил)фенола (4 г, 16,60 ммоль), KI (16 г, 96 ммоль) и I₂ (8,5 г, 33,5 ммоль) в воде (50 мл) обрабатывали NH₃/H₂O (200 мл) и перемешивали при 30°C в течение 16 ч. По завершении реакции реакционную смесь нейтрализовали HCl (6M) до pH 7, и осадок собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение. MS: 366,7 (M+1).

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

К раствору 4-бром-2-йод-6-(трифторметил)фенола (5 г, 13,63 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (0,374 г, 0,409 ммоль) и трифенилфосфин (0,715 г, 2,73 ммоль). Смесь продували N₂ и нагревали при 50°C в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди(I) (0,260 г, 1,363 ммоль). После того как смесь нагревали при 50°C в течение 10 мин, в реакционную смесь добавляли тетраметилстаннан (3,66 г, 20,44 ммоль), и смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч. После полного превращения смесь разбавляли насыщ. водн. KF (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 255 (M+1).

Промежуточное соединение A10.



2-Хлор-3-гидрокси-5-метилбензонитрил.

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

К раствору 5-бром-2-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила (см. стадию 3 для промежуточного соединения A03) (0,350 г, 0,993 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0,274 г, 1,985 ммоль) и H₂O (1 мл), затем добавляли метилбороновую кислоту (0,059 г, 0,993 ммоль) и комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид дихлорметан (0,081 г, 0,099 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, а затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (PE 100%), получая указанное в заголовке соединение.

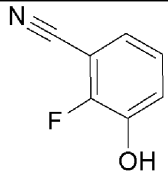
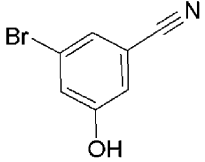
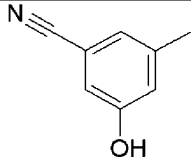
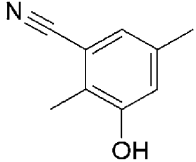
Стадия 2: 2-хлор-3-гидрокси-5-метилбензонитрил.

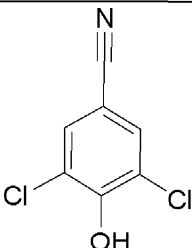
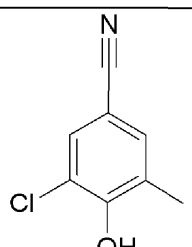
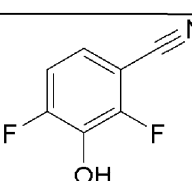
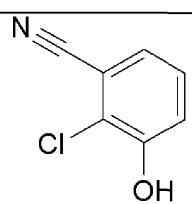
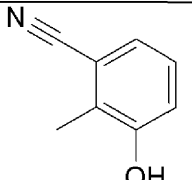
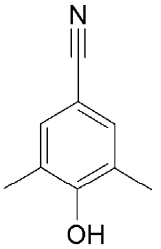
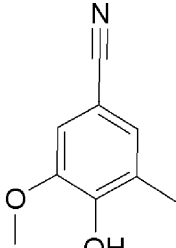
К раствору 2-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)-5-метилбензонитрила (0,185 г, 0,643 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли TFA (0,050 мл, 0,643 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (EtOAc/PE=0-20%), получая указанное в заголовке соедине-

ние. MS: 168,0 (M+1).

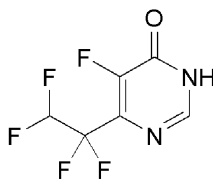
Промежуточные соединения, указанные в табл. 1, были приобретены из коммерческих источников.

Таблица 1

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	CAS №
A11		2-фтор-3- гидроксibenзонитрил	1000339-24-1
A12		3-бром-5- гидроксibenзонитрил	770718-92-8
A13		3-гидрокси-5- метилбензонитрил	95658-81-4
A14		2,5-диметил-3- гидроксibenзонитрил	90563-55-6

A15		3,5-дихлор-4- гидроксибензонитрил	1891-95-8
A16		3-хлор-4-гидрокси-5- метилбензонитрил	173900-45-3
A17		2,4-дифтор-3- гидроксибензонитрил	1214373-88-2
A18		2-хлор-3- гидроксибензонитрил	51786-11-9
A19		3-гидрокси-2- метилбензонитрил	55289-04-8
A20		4-гидрокси-3,5- диметилбензонитрил	4198-90-7
A21		4-гидрокси-3-метокси-5- метилбензонитрил	173900-47-5

Промежуточные соединения В.
Промежуточное соединение В01.



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

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

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

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

К раствору 2,2,3,3-тетрафторпропановой кислоты (неочищенный продукт с предыдущей стадии, чистота 45%, 1007 г, 3,15 моль) в THF (4600 мл) при 0°C добавляли по каплям сульфуроилдихлорид (787,2 г, 6,62 моль) с последующим добавлением по каплям DMF (753,4 г, 10,31 моль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C, а затем обрабатывали метокси(метил)амином (1222,5 г, 12,53 моль) и добавляли по каплям TEA (1913 г, 18,91 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем гасили ледяной водой (2 л) и экстрагировали МТВЕ (3 л). Органический слой промывали нас. водн. NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и перегоняли, получая указанное в заголовке соединение.

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

К раствору 2,2,3,3-тетрафтор-N-метокси-N-метилпропанамид (470 г, 2,49 моль) в THF (4700 мл) при -78°C добавляли этил-2-фторацетат (316,2 г, 2,98 моль), 1М раствор LiHMDS в THF (3729 мл, 3,73 моль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, а затем гасили насыщ. водн. NH₄Cl (1 л). После доведения значения pH раствора до 3 с помощью HCl (1М) реакционную смесь экстрагировали МТВЕ (3×2 л). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

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

К раствору этил-2,4,4,5,5-пентафтор-3-оксопентаноата (533 г, 2,28 моль) в метаноле (5330 мл) добавляли ацетат формамида (1185,1 г, 11,38 моль) и метоксид натрия (492 г, 9,11 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили ледяной водой (1,5 л). После того, как значение pH раствора довели до 3 с помощью HCl (2М), полученную смесь экстрагировали МТВЕ (3×1 л). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали перекристаллизацией из МТВЕ/РЕ (1:5), получая указанное в заголовке соединение. MS: 212,9 (М-1). ¹H ЯМР: (300 МГц, CD₃OD): δ 8,10 (1H, c), 6,67 ~ 6,38 (1H, m).

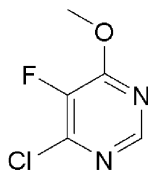
Промежуточные соединения, указанные в табл. 2, получали в соответствии со Схемой С, используя для этого процедуры, описанные при синтезе промежуточного соединения В01, применяя соответствующий фторированный алкильный спирт или его соответствующий кислота/метиловый эфир.

Таблица 2

Пром. соедин.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (М+1)
В02		5-фтор-6-(пентафторэтил)-3,4-дигидропиримидин-4-он	231,0 (М-1)

B03		6-(1,1-дифторэтил)-5-фторпиримидин-4(3H)-он	177,1 (M-1)
B04		5-фтор-6-(трифторметил)пиримидин-4(3H)-он	183,0 (M+1)

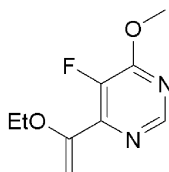
Промежуточное соединение B05.



4-Хлор-5-фтор-6-метокси-2-пиридинкарбонил.

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

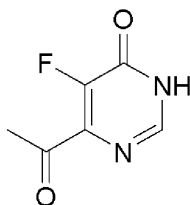
Промежуточное соединение B06.



4-(1-Этоксивинил)-5-фтор-6-метокси-2-пиридинкарбонил.

К раствору 4-хлор-5-фтор-6-метокси-2-пиридинкарбонил (5,2 г, 28,8 ммоль), трибутил (1-этоксивинил)станнана (12,48 г, 34,5 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли Pd(Ph₃P)₄ (0,5 г, 0,433 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. По завершении реакции реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои обрабатывали насыщ. водн. KF (80 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем пропускали через фильтр CELITE®. Фильтрат промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-90% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,49 (с, 1H), 5,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,64 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,93 (м, 2H), 1,42 (м, 3H).

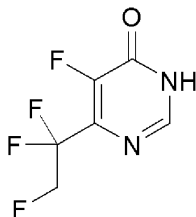
Промежуточное соединение B07.



6-Ацетил-5-фторпиримидин-4(3H)-он.

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

Промежуточное соединение В08.



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

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

К суспензии 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторборат) (0,456 г, 1,29 ммоль) в ACN (2 мл) и воде (1 мл) добавляли по каплям в течение 4 ч раствор 4-(1-этоксивинил)-5-фтор-6-метоксипиримидина, В06 (0,2 г, 0,86 ммоль) в ACN (3 мл), поддерживая температуру ниже 15°C. Затем реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл) и перемешивали в течение 10 мин. После завершения реакции смесь экстрагировали ЕА (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 189,1 (M+1).

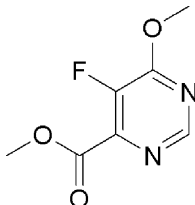
Стадия 2: 5-фтор-4-метокси-6-(1,1,2-трифторэтил)пиримидин.

К раствору 2-фтор-1-(5-фтор-6-метоксипиримидин-4-ил)этанона (0,15 г, 0,60 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,578 г, 3,59 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (20% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (с, 1H), 4,99 (т, J=12,0 Гц, 1H), 4,88 (т, J=12,0 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H).

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

К смеси 5-фтор-4-метокси-6-(1,1,2-трифторэтил)пиримидина (0,05 г, 0,238 ммоль) и KI (0,119 г, 0,714 ммоль) в ACN (15 мл) при КТ добавляли хлортриметилсилан (0,078 г, 0,714 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч, а затем разбавляли EtOAc, промывали водн. Na₂S₂O₃ и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 197,1 (M+1).

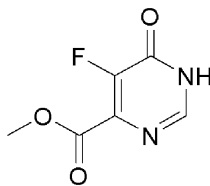
Промежуточное соединение В09.



5-Фтор-6-метоксипиримидин-4-карбоксилат.

В 20-литровый герметичный сосуд, продутый N₂, помещали раствор 4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидина, В05 (410 г, 2,52 моль) в MeOH (8,2 л), триэтиламин (1,247 кг, 12,32 моль), PdCl₂dppf (201 г, 246,32 ммоль). Раствор карбонилировали в сосуде в атмосфере CO при давлении 2 бара и нагреве при 50°C в течение 16 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH, а затем разбавляли EtOAc (4 л). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10% EtOAc/гексан), а затем перекристаллизовывали (пропан-2-ол:H₂O=2:7), получая указанное в заголовке соединение MS: 187 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,587 (с, 1H), 4,109-4,075 (с, 3H), 4,003-3,935 (с, 3H).

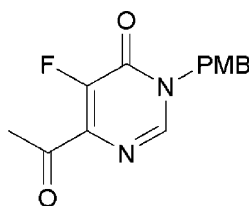
Промежуточное соединение В10.



Метил-5-фтор-6-гидроксипиримидин-4-карбоксилат.

Триметилсилилхлорид (25,7 мл, 201 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемой суспензии метил-5-фтор-6-метоксипиримидин-4-карбоксилата, В09 (25 г, 134 ммоль) и йодида калия (33,4 г, 201 ммоль) в ACN (300 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Анализ LC-MS показал, что реакция завершилась. Реакцию гасили метанолом (100 мл) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очи-

стки. MS: 173,0 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,12 (с, 1H), 2,59 (с, 3H).
Промежуточное соединение В11.



6-Ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он.

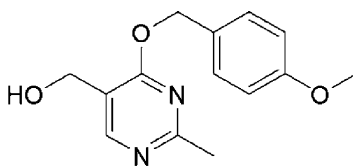
К раствору 6-ацетил-5-фторпиримидин-4(3H)-она, В07 (1,0 г, 5,44 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (2,257 г, 16,33 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин перед добавлением 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (1,023 г, 6,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C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

Промежуточные соединения, показанные в табл. 3 получали в условиях, как при синтезе промежуточного соединения В11, с использованием соответствующего промежуточного соединения В, которое получали, как описано в разделе "Промежуточные соединения В".

Таблица 3

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
В12		6-(1,1-дифторэтил)-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-он	299,0
В13		5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2-трифторэтил)пиримидин-4(3H)-он	317,1
В14		метил-5-фтор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат	293,0
В15		5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-он	335,1
В16		5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-он	353,1

Промежуточные соединения С.
Промежуточное соединение С01.



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

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

В 10-литровую 4-горлую круглодонную колбу, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали 30%-ный раствор NaOCH_3 в MeOH (883 мл), MeOH (5 л), 1,3-диэтил-2-(этоксиметилиден)пропандиоат (350 г, 1,62 моль) и гидрохлорид этанимидамида (152,3 г, 1,61 моль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Твердые вещества собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение.

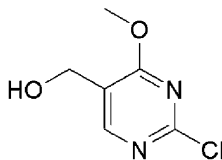
Стадия 2: метил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиримидин-5-карбоксилат.

В 20-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор метил-4-гидрокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилата (340 г, 2,02 моль) в 1,4-диоксане (8 л), 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (378 г, 2,42 моль) и Ag_2O (655,9 г, 2,83 моль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

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

В 20-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор метил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиримидин-5-карбоксилата (600 г, 2,08 моль) в THF (7500 мл) при -10°C с последующим добавлением при перемешивании по каплям LAH (2,5 М) (835 мл). Полученный раствор перемешивали при -10°C в течение 1 ч, а затем гасили EtOAc (2500 мл) и MeOH (2500 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (1-10% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 261 ($\text{M}+1$). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,332 (1H, с), 7,358-7,406 (2H, м), 6,888-6,936 (2H, м), 5,417 (2H, с), 4,615 (2H, с), 3,822 (2H, с), 2,641 (3H, с).

Промежуточное соединение С02.



(2-Хлор-4-метоксипиримидин-5-ил)метанол.

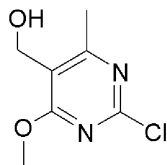
Стадия 1: 5-бром-2-хлор-4-метоксипиримидин.

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

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

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5000 мл, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали 5-бром-2-хлор-4-метоксипиримидин (136 г, 608,62 ммоль) и толуол (2500 мл), а затем при перемешивании при -78°C добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ (256 мл, 1,05 экв.). После 30 мин перемешивания при -78°C к реакционной смеси добавляли по каплям $\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$ (90 г, 1,22 моль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение еще 30 мин, а затем добавляли по каплям MeOH (218 мл) с последующим добавлением NaBH_4 (30 г, 793,02 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение еще 10 мин, затем гасили медленным добавлением воды (1000 мл) и нагревали до 10°C . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×2000 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали PE (1000 мл) и собирали на фильтре, получая указанное в заголовке соединение. MS: 175 ($\text{M}+1$). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , м.д.): δ 8,36 (д, $\text{J}=0,9$ Гц, 1H), 4,67 (д, $\text{J}=0,9$ Гц, 2H), 4,08 (с, 3H).

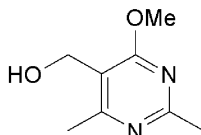
Промежуточное соединение C03.



(2-Хлор-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанол.

Промежуточное соединение C03 получали процедурой, аналогичной синтезу промежуточного соединения C02, с использованием 5-бром-2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидина. MS: 189 (M+1).

Промежуточное соединение C04.



(4-Метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метанол.

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

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

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

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

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

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

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

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 50 л, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор гидрохлорида этанимида (1060 г, 11,21 моль) в этаноле (30 л) и NaOEt (1380 г, 14,68 моль). Затем при перемешивании при 60°C в течение 30 мин добавляли по каплям раствор 1,3-диэтил 2-этилиденпропандиоата (1700 г, 9,13 моль) в этаноле (4 л). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до 20°C. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без очистки.

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

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

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

В 50-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали этил-2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (1100 г, 5,61 моль) и POCl₃ (11 л). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 5 ч, а затем концентрировали при

пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без очистки.

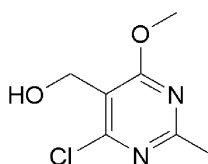
Стадия 7: этил-4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-карбоксилат.

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

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

В 10-литровую 4-горлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор этил-4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-карбоксилата (270 г, 1,28 моль) в THF (2,7 л). После этого при 0°C в течение 30 мин несколькими порциями добавляли LАH (54 г, 1,42 моль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем гасили добавлением 15% NaOH (65 мл). После перемешивания в течение 1 ч твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 169 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,678 (с, 2H), 3,988 (с, 3H), 2,562 (с, 3H), 2,493 (с, 3H).

Промежуточное соединение C05.



(4-Хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метанол.

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

К раствору POCl₃ (31,4 мл, 337 ммоль) при 0°C добавляли DMF (2,90 г, 39,6 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 2-метилпиримидин-4,6-диол (5 г, 39,6 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 10 ч, а затем выливали на лед (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое используют непосредственно на следующей стадии. MS: 190,9 (M+1).

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

К раствору 4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-карбальдегида (7,57 г, 39,6 ммоль) в MeOH (75 мл) при -40°C добавляли NaBH₄ (1,799 г, 47,6 ммоль), затем смесь перемешивали при 25°C. Через 0,5 ч реакционную смесь гасили H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (5-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 193,1 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,91 (с, 2H), 2,69 (с, 3H).

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

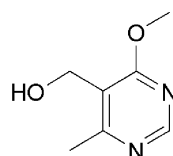
К раствору (4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-ил)метанола (1 г, 5,18 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли метоксид натрия (0,280 г, 5,18 ммоль), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 189,1 (M+1).

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

Таблица 4

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

Промежуточное соединение C08.



(4-Метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанол.

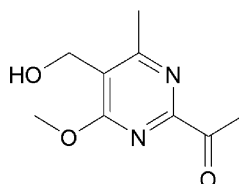
К перемешиваемому раствору (4-хлор-6-метоксипиримидин-5-ил)метанола (5 г, 28,6 ммоль) в THF (100 мл) в укупоренном сосуде добавляли Cs₂CO₃ (18,66 г, 57,3 ммоль) и триметилбороксин (7,19 г, 57,3 ммоль). После дегазации азотом в течение 5 мин добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)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

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

Таблица 5

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

Промежуточное соединение C11.



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

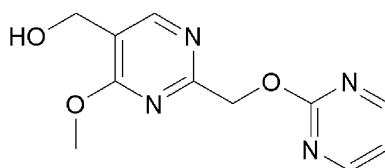
Стадия 1: (2-(1-этоксивинил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору (2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанола (80 мг, 0,424 ммоль) в DMF (1 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (49,0 мг, 0,042 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои обрабатывали насыщ. водн. KF (20 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 мин перед фильтрованием через CELITE®. Фильтрат промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4,71 (шир. с, 2H), 4,58 (д, $J=1,47$ Гц, 1H), 3,94-4,11 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 1,49 (т, $J=7,03$ Гц, 3H).

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

К раствору (2-(1-этоксивинил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанола (130 мг, 0,580 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли 4н. раствор HCl в EtOAc (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 4,52 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,55 (с, 3H).

Промежуточное соединение C12.



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

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

К раствору (2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанола (0,8 г, 4,24 ммоль) в THF (14 мл) добавляли 1Н-имидазол (0,866 г, 12,72 ммоль) и трет-бутилхлор-дифенилсилан (1,749 г, 6,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, а затем гасили водой и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (1,25% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 472,2 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,03 (с, 9H) 2,54 (с, 3H) 3,80 (с, 3H) 4,70 (с, 2H) 7,34-7,49 (м, 6H) 7,66 (dd, $J=7,95$, 1,34 Гц, 4H).

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

К раствору 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидина (1,4 г, 3,28 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) добавляли K_2CO_3 (0,906 г, 6,56 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (1,010 г, 6,56 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ (0,240 г, 0,328 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, а затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (2% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 419,3 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,04 (с, 9H) 2,56 (с, 3H) 3,83 (с, 3H) 4,74 (с, 2H) 5,67 (дд, $J=10,30$, 1,97 Гц, 1H) 6,51-6,62 (м, 1H) 6,71-6,82 (м, 1H) 7,34-7,48 (м, 6H) 7,69 (дд, $J=7,89$, 1,32 Гц, 4H).

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

К раствору 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метил-2-винилпиримидина (1,2 г, 2,87 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (10 мл) добавляли оксид осмия(VIII) (0,018 г, 0,072 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (0,860 г, 8,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин перед добавлением периодата натрия (2,269 г, 10,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 1 M HCl, насыщенным соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 421,3 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,03 (с, 9H) 2,68 (с, 2H) 3,86-3,93 (м, 2H) 4,79 (с, 2H) 7,34-7,49 (м, 6H) 7,61-7,70 (м, 4H) 9,95 (с, 1H).

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

К раствору 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-карбальдегида (0,65 г, 1,545 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли $Zn(BH_4)_2$ (0,386 мл, 0,386 ммоль) при -10-0°C. Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, затем гасили 4н. HCl (5 мл), разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 423,3 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,99-1,11 (м, 13H) 2,59 (с, 3H) 3,81 (с, 3H) 4,68 (с, 2H) 4,74 (с, 2H) 7,33-7,49 (м, 8H) 7,63-7,70 (м, 5H).

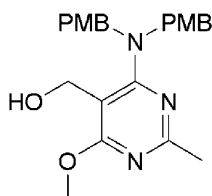
Стадия 5: 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)пиримидин.

К раствору (5-(((трет-бутилдифенил)окси)метил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)метанола (90 мг, 0,213 ммоль) в трет-БуОН (5 мл) при 50°C добавляли 2-хлорпиримидин (24,39 мг, 0,213 ммоль) и t-BuOK (59,7 мг, 0,532 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без очистки. MS: 501,3 (M+1).

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

К раствору 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метокси-6-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)пиримидина (130 мг, 0,260 ммоль) в THF (3 мл) при 20°C добавляли TBAF (82 мг, 0,260 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (100% EtOAc), получая указанное в заголовке соединение. MS: 263,1 (M+1).

Промежуточное соединение C13.



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

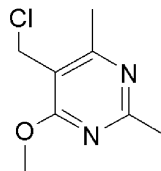
Стадия 1: 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-хлор-2-метилпиримидин-5-карбальдегид.

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

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

В колбу помещали 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-хлор-2-метилпиримидин-5-карбальдегид (1,2 г, 2,91 ммоль) и растворяли в THF (14,57 мл), а затем охлаждали до -78°C, добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH) (1,382 мл, 5,83 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 50 мин. Добавляли при 0°C NaBH_4 (0,110 г, 2,91 ммоль) и дополнительно перемешивали в течение 1 ч. К раствору при 0°C добавляли воду (1000 мкл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем раствор переносили в DCM (20 мл), промывали водой (2×10 мл), и органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 410,3 (M+1).

Промежуточное соединение C14.



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

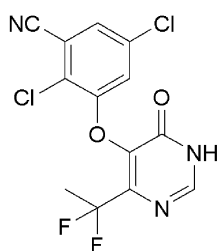
К перемешиваемому раствору (4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метанола, C04 (1 г, 5,95 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли DIPEA (3,12 мл, 17,84 ммоль) и MsCl (1,390 мл, 17,84 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (1-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 187 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,63 (с, 1H) 4,01 (с, 1H) 2,58 (с, 1H) 2,52 (с, 1H).

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

Таблица 6

Пром. соед.	Исх. мат.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
C15	C09		5-(хлорметил)-4-метокси-2-метилпиримидин	173,0
C16	C08		5-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиримидин	173,2
C20	C03		2-хлор-5-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиримидин	207,0
C21	C11		1-(5-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)этанон	215,1
C22	C05		4-хлор-5-(хлорметил)-6-метокси-2-метилпиримидин	207,0
C23	C06		2,4-дихлор-5-(хлорметил)-6-метоксипиримидин	226,9
C24	C10		5-(хлорметил)-4-метокси-6-метил-2-винилпиримидин	199,0
C25	C12		5-(хлорметил)-4-метокси-6-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)пиримидин	281,1

Промежуточные соединения АВ.
Промежуточное соединение АВ01.



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

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

К раствору 5-бром-6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3Н)-она (кат. МК8507) (100 мг, 0,28 ммоль)) в NMP (0,5 мл) добавляли 2,5-дихлор-3-гидроксibenзонитрил, А04 (105 мг, 0,56 ммоль), и K_2CO_3 (192 мг, 1,39 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 2 ч, а затем фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение в виде соли TFA. MS: 477 (M+1).

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

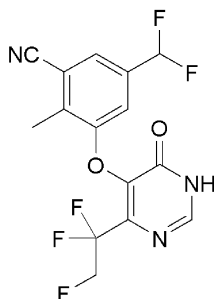
К смеси 2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (50 мг, 0,107 ммоль) в TFA (2 мл), добавляли TFAA (0,227 мл, 1,609 ммоль). Полученный раствор нагревали до 110°C в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное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

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

Таблица 7

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

Промежуточное соединение АВ04.



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

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

К смеси 5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2-трифторэтил)пиримидин-4(3H)-она, В13 (0,075 г, 0,237 ммоль) и K_2CO_3 (0,066 г, 0,474 ммоль) в DMA (2 мл) при 15°C в атмосфере N_2 добавляли 5-(диформетил)-3-гидрокси-2-метилбензонитрил, А02 (0,043 г, 0,237 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и разбавляли EtOAc (5 мл), промывали H_2O и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (100% EtOAc), получая указанное в заголовке соединение. MS: 480,2 (M+1).

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

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

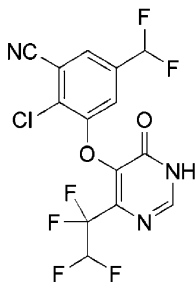
Промежуточные соединения, указанные в табл. 8, получали с использованием процедуры, описанной выше при синтезе промежуточного соединения АВ04, которая кратко может быть обобщена следующим образом: SN_{Ar} реакции с использованием соответствующего фенола из промежуточных соединений А и соответствующего пиримидона из промежуточных соединений В, с последующим снятием защиты для удаления группы PMB с использованием TFA/TFAA.

Таблица 8

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

AB08		3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)бензонитрил	328
AB09		3-(диформетил)-5-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	364,0
AB10		5-хлор-2-фтор-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	366,1
AB11		3,5-диметил-4-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	341,9
AB12		5-хлор-2-фтор-3-((6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	384,0
AB13		3-бром-5-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	392,0

Промежуточное соединение AB14.



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

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

К перемешиваемому раствору 5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3Н)-она, В15 (2 г, 5,98 ммоль), 5-бром-2-хлор-3-гидроксibenзонитрила, А03 (1,391 г, 5,98 ммоль), в сульфолане (75 мл) добавляли K_2CO_3 (1,654 г, 11,97 ммоль) и раствор перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (4×50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (25-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 548,0 (M+1).

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

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-хлор-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (1,45 г, 2,65 ммоль) в 1,4-диоксане (24,07 мл) и воде (4,93 мл) в атмосфере N_2 добавляли винилтрифторборат калия (0,426 г, 3,18 ммоль), K_2CO_3 (0,733 г, 5,30 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ (0,194 г, 0,265 ммоль). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (25-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 494,1 (M+1).

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

К раствору 2-хлор-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-винилбензонитрила (950 мг, 1,924 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (5 мл) добавляли оксид осмия(VIII) (98 мг, 0,385 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (206 мл, 1,924 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением периодата натрия (1234 мг, 5,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем гасили насыщенным водным Na_2SO_3 , разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 496,1 (M+1).

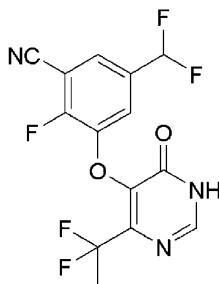
Стадия 4: 2-хлор-5-(дифторметил)-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-формил-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (950 мг, 1,916 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DAST (2532 мкл, 19,16 ммоль) и раствор этой смеси перемешивали при 0°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (25-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 518,1 (M+1).

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

Раствор 2-хлор-5-(дифторметил)-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (80 мг, 0,154 ммоль) в TFA (1 мл) и TFAA (0,5 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали нас. водн. $NaHCO_3$ (0,5 мл) и водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 398,0 (M+1).

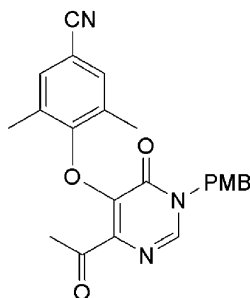
Промежуточное соединение AB15.



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

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

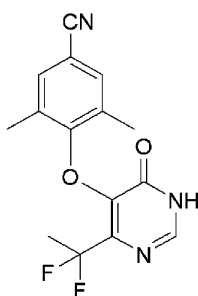
Промежуточное соединение AB16.



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

К раствору 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, B11 (150 мг, 0,489 ммоль), в DMA (1,000 мл) добавляли 4-гидрокси-3,5-диметилбензонитрил (144 мг, 0,977 ммоль) и K₂CO₃ (135 мг, 0,977 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 40 мин, а затем разбавляли водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (с, 1H), 7,24 (с, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,80 (д, J=8,8, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,11 (с, 6H).

Промежуточное соединение AB17.



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

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

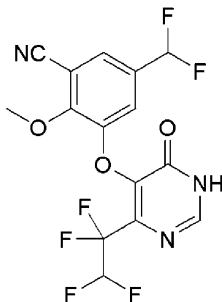
К раствору 4-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (160 мг, 0,357 ммоль) в DCM (3,0 мл) при 20°C добавляли DAST (0,472 мл, 3,57 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч, а затем разбавляли водой (3,0 мл) и экстрагировали DCM (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 7,52 (с, 2H), 7,24 (д, J=8,4, 2H), 6,89 (д, J=8,4, 2H), 4,99 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,06 (с, 6H), 1,99 (м, 3H).

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

Суспензию 4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (100 мг 0,212 ммоль) в TFA (0,8 мл, 10,38 ммоль) и TFAA (0,4 мл, 2,83 ммоль) перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным NaHCO₃, доводя pH до 9, а затем экстрагировали DCM (3×10 мл).

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

Промежуточное соединение AB18.



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

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

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

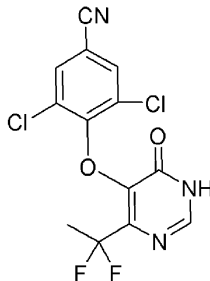
Стадия 2: 5-(диформетил)-2-метокси-3-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

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

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

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

Промежуточное соединение AB19.



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

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

Смесь 5-бром-6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (кат. МК8507) (400 мг, 1,114 ммоль), 4-бром-2,6-дихлорфенола (808 мг, 3,34 ммоль) и K_2CO_3 (770 мг, 5,57 ммоль) в NMP (10 мл) перемешивали при 140°C в течение 27 ч, а затем разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 521 (M+1).

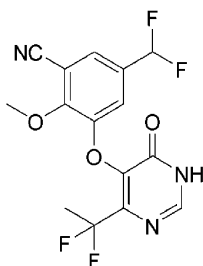
Стадия 2: 3,5-дихлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (200 мг, 0,385 ммоль) и цианомеди (172 мг, 1,923 ммоль) в NMP (10 мл) перемешивали при 180°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC-пластинки (33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 647 (M+1).

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

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

Промежуточное соединение AB20.



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

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

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

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

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

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

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

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

К раствору 3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метоксибензонитрила (141 мг, 0,295 ммоль) в TFA (2 мл) добавляли TFAA (1 мл, 7,08 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение 0,5 ч, затем осторожно вы-

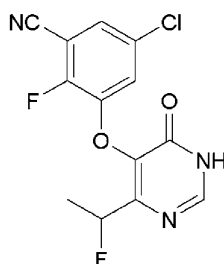
ливали в ледяную воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 358,0 (M+1).

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

Таблица 9

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
AB21		3-хлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил	325,7
AB22		4-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метил-5-(трифторметил)бензонитрил	360,1
AB23		3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,4,5-трифторбензонитрил	332,1

Промежуточное соединение AB24.



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

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

К раствору 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, B11 (2 г, 7,24 ммоль), в DMFA (10 мл) добавляли 3-бром-5-хлор-2-фторфенол, A05 (1,959 г, 8,69 ммоль), и K₂CO₃ (2,001 г, 14,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч, а затем выливали в H₂O (100 мл), экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (2-3,3% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение.

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

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

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

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

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

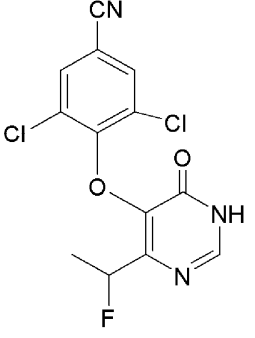
К перемешиваемому раствору 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (340 мг, 0,700 ммоль) в NMP (3 мл) в атмосфере N_2 добавляли цианомедь (217 мг, 2,423 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 170°C в течение 12 ч, а затем разбавляли H_2O (30 мл) и EtOAc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

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

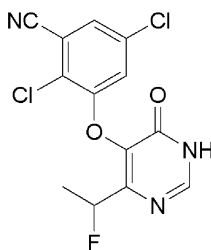
К раствору 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (0,217 г, 0,503 ммоль) в TFA (1,5 мл) добавляли TFAA (0,75 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч, а затем разбавляли DCM (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении,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

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

Таблица 10

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

Промежуточное соединение AB26.



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

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

К раствору 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, B11 (1,5 г, 5,43 ммоль), в сульфолане (15 мл) добавляли 2,5-дихлор-3-гидроксибензонитрил, A04 (1,531 г, 8,14 ммоль), и K_2CO_3 (1,876 г, 13,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, а затем разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×45 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при понижен-

ном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (50-100% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 444,1 (M+1).

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

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

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

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

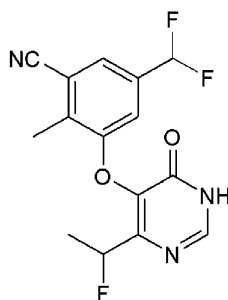
Стадия 4: 2,5-дихлор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

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

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

К раствору 2,5-дихлор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (380 мг, 0,848 ммоль) в TFA (5 мл) добавляли TFAA (5 мл, 35,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 0,5 ч, а затем осторожно гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 382,2 [M]⁺.

Промежуточное соединение AB27.



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

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

К раствору 5-(диформетил)-3-гидрокси-2-метилбензонитрила, A02 (0,663 г, 3,62 ммоль), и 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, B11 (1,0 г, 3,62 ммоль), в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,001 г, 7,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, а затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 440,2 (M+1).

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

К раствору 3-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрила (1,5 г, 3,41 ммоль) в MeOH (8 мл), добавляли NaBH_4 (0,129 г, 3,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем гасили водой (30 мл),

экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 444,1 (M+1).

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

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

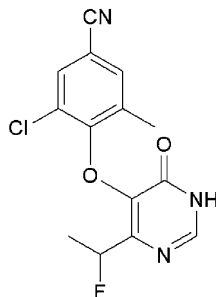
Стадия 4: 5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил.

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

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

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

Промежуточное соединение AB28.



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

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

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

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

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

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

К раствору 5-(4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она (1 г, 2,08 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 4,5-дихлор-3,6-

диоксоциклогекса-1,4-диен-1,2-дикарбонитрил (0,236 г, 1,04 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЕА (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 481,0 (M+1).

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

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

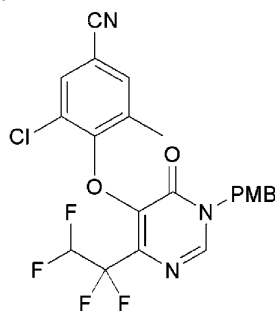
Стадия 5: 3-хлор-4-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил.

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

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

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

Промежуточное соединение AB29.



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

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

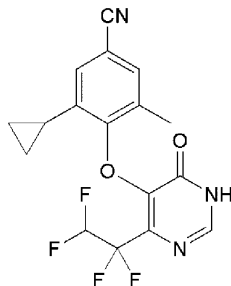
К перемешиваемому раствору 5-фтор-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она, B15 (700 мг, 2,094 ммоль), в NMP (10 мл) добавляли 4-бром-2-хлор-6-метилфенол (696 мг, 3,14 ммоль) и карбонат калия (868 мг, 6,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч, а затем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

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

К перемешиваемому раствору 5-(4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-3-(4-метоксибензил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она (800 мг, 1,49 ммоль) в DMF (25 мл) в атмосфере N₂ добавляли дицианоцинк (193 мг, 1,64 ммоль) и Pd(Ph₃P)₄ (173 мг, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, а затем разбавляли EtOAc (25 мл). Смесь промывали H₂O и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-50% EtOAc/PE), получая ука-

занное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,98 (с, 1H) 7,43-7,50 (м, 2H) 7,22 (д, $J=8,68$ Гц, 2H) 6,87-6,93 (м, 2H) 6,19-6,52 (м, 1H) 4,94-5,05 (м, 2H) 3,82 (с, 3H) 2,35 (с, 3H).

Промежуточное соединение АВ30.



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

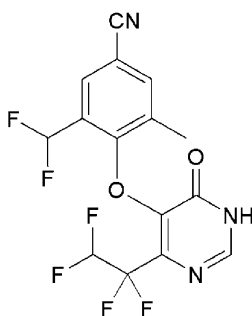
Стадия 1: 3-циклопропил-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил

К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила, АВ29 (150 мг, 0,31 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (134 мг, 1,56 ммоль), трехосновного фосфата калия (396 мг, 1,868 ммоль) и ди((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)(бутил)фосфина (67,0 мг, 0,19 ммоль) в толуоле (5 мл) и H_2O (1 мл) в атмосфере N_2 добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20,97 мг, 0,093 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч, а затем пропускали через CELITE®. Осадок на фильтре промывали DCM (10 мл) и MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,89 (с, 1H) 7,27 (с, 1H) 7,14 (д, $J=8,56$ Гц, 2H) 7,01 (с, 1H) 6,81 (д, $J=8,56$ Гц, 2H) 6,14-6,48 (м, 1H) 4,78-5,00 (м, 2H) 3,74 (с, 3H) 2,17 (с, 3H) 1,65-1,73 (м, 1H) 0,64-0,79 (м, 2H) 0,39-0,51 (м, 1H) 0,20 (шир. дд, $J=9,90$, 4,16 Гц, 1H).

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

Раствор 3-циклопропил-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (130 мг, 0,27 ммоль) в TFA (2 мл) и TFAA (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры, осторожно гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 368,1 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,80 (с, 1H) 7,78-7,83 (м, 1H) 7,33 (с, 1H) 7,11 (с, 1H) 6,28-6,57 (м, 1H) 2,26 (с, 3H) 1,80-1,86 (м, 1H) 0,86-0,92 (м, 1H) 0,68-0,84 (м, 2H) 0,39-0,52 (м, 1H).

Промежуточное соединение АВ31.



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

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

К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила, АВ29 (370 мг, 0,77 ммоль), в 1,4-диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) в атмосфере N_2 добавляли трифтор(винил)борат калия (514 мг, 3,84 ммоль), K_2CO_3 (637 мг, 4,61 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (146 мг, 0,307 ммоль) и диацетоксипалладий (34,5 мг, 0,154 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч, а затем фильтровали через CELITE®. Осадок на фильтре промывали MeOH (10 мл) и DCM (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3): δ 7,95 (с, 1H) 7,54 (д, $J=2,08$ Гц, 1H) 7,41 (д, $J=1,83$ Гц, 1H) 7,16-7,19 (м, 2H) 6,86-6,89 (м, 2H) 6,69 (дд, $J=17,48, 11,00$ Гц, 1H) 6,19-6,54 (м, 1H) 5,53 (д, $J=17,48$ Гц, 1H) 5,17-5,28 (м, 1H) 4,81-5,04 (м, 2H) 3,81 (с, 3H) 2,24 (с, 3H).

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

К перемешиваемому раствору 4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метил-5-винилбензонитрила (100 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,33 мл) добавляли 2,6-диметилпиридин (45,3 мг, 0,42 ммоль), периодат натрия (136 мг, 0,63 ммоль) и оксид осмия(VIII) (2,69 мг, 10,56 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,16 (с, 1H) 7,99 (с, 1H) 7,68 (с, 1H) 7,42-7,46 (м, 1H) 7,17-7,20 (м, 2H) 6,88-6,91 (м, 2H) 6,13-6,55 (м, 1H) 4,95 (д, $J=3,18$ Гц, 2H) 3,81 (с, 3H) 2,25 (с, 3H).

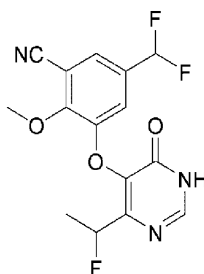
Стадия 3: 3-(диформетил)-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил.

К перемешиваемому раствору 3-формил-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (90 мг, 0,19 ммоль) в DCM (1,5 мл) в атмосфере N_2 добавляли диэтиламиносульфотрифторидом (30,429 мг, 1,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч, а затем осторожно выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 498 (M+1).

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

Раствор 3-(диформетил)-4-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (60 мг, 0,072 ммоль) в TFA (2 мл) и TFAA (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 378 (M+1).

Промежуточное соединение AB32.



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

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

К раствору 6-ацетил-5-фтор-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, B11 (460 мг, 1,67 ммоль), в DMFA (5 мл) добавляли 3-бром-5-(диформетил)-2-метоксифенол, A08 (463 мг, 1,83 ммоль), и K_2CO_3 (460 мг, 3,33 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч, а затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 511,1 (M+1).

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

К раствору 6-ацетил-5-(3-бром-5-(диформетил)-2-метоксифенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (650 мг, 1,28 ммоль) в MeOH (3 мл) при 0°C в течение 10 мин добавляли NaBH_4 (121 мг, 3,19 ммоль), а затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 513,2 (M+1).

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

К раствору 5-(3-бром-5-(диформетил)-2-метоксифенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)-

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

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

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

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

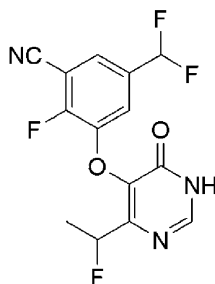
К раствору 5-(3-бром-5-(дифторметил)-2-метоксифенокси)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (60 мг, 0,12 ммоль) в DMF (2 мл) в атмосфере N₂ добавляли дицианоцинк (68,6 мг, 0,58 ммоль), цинк (22,93 мг, 0,35 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (59,7 мг, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 16 ч. TLC (50% EtOAc/PE) показала, что исходный материал израсходован. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл).

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

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

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

Промежуточное соединение AB33.



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

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

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

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

К раствору 6-ацетил-5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (3 г, 6,23 ммоль) в MeOH (10 мл) и THF (20 мл) добавляли NaBH₄ (0,236 г, 6,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. TLC (50% EtOAc/PE) и LC-MS показали, что получен желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 487,1 (M+1).

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

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

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

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

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

Раствору 5-(3-бром-5-хлор-2-фторфенокси)-6-(1-фторэтил)-3-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она (1,4 г, 2,88 ммоль) и цианомеди (2,58 г, 28,8 ммоль) в NMP (25 мл) перемешивали при 180°C в течение 3,5 ч. TLC (50% EtOAc/PE) и LC-MS показали, что получен желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и пропускали через фильтр. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл) и H₂O (50 мл). Фильтрат экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 432,1 (M+1).

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

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

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

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

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

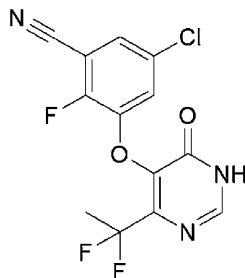
К раствору 2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-формилбензонитрила (300 мг, 0,71 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли DAST (0,932 мл, 7,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, и TLC (50% EtOAc/PE) и LC-MS показали полное превращение исходного материала. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на пластине (50% EtOAc/PE),

получая указанное в заголовке соединение. MS: 448,2 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 1,51-1,62 (м, 3H) 3,73 (с, 3H) 4,98-5,15 (м, 2H) 5,67-5,93 (м, 1H) 6,80-7,12 (м, 3H) 7,31 (д, $J=8,68$ Гц, 2H) 7,57 (шир. д., $J=6,48$ Гц, 1H) 7,91 (шир. д., $J=3,55$ Гц, 1H) 8,79 (с, 1H).

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

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

Промежуточное соединение AB34.



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

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

Карбонат калия (16,11 г, 117 ммоль) добавляли к смеси метил-5-фтор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата, B14 (21,29 г, 72,9 ммоль), и 5-хлор-2-фтор-3-гидроксибензонитрила, A06 (10 г, 58,3 ммоль), в диметилацетамиде (350 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. LC-MS показала образование желаемого продукта и чистоту реакции. Добавляли воду (500 мл) для получения осадка. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали водой (100 мл) и гексаном (200 мл), и сушили в течение ночи в высоком вакууме, получая указанное в заголовке соединение. MS: 444 (M+1).

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

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

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

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

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

Бромид метилмагния (3 M в THF, 40 мл, 120 ммоль) добавляли по каплям к охлажденной (-78°C) смеси 5-(5-хлор-3-циано-2-фторфенокси)-N-метокси-1-(4-метоксибензил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (16,5 г, 34,9 ммоль) в THF (350 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч. LC-MS показала наличие желаемого продукта, но и исходного материала. Тогда реакцию смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. LC-MS показала завершение реакции. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (500 мл) и разбавляли EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 428,0

(M+1).

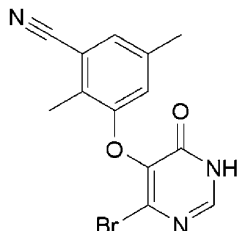
Стадия 5: 5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил.

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

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

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

Промежуточное соединение AB35.



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

Стадия 1: диметил-2-(5-хлор-3-циано-2-метилфенокси)малонат К раствору 5-хлор-3-гидрокси-2-метилбензонитрила, A07 (12 г, 71,6 ммоль), добавляли карбонат калия (19,79 г, 143 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением диметил-2-хлормалоната (13,12 г, 79 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (6% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение.

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

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

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

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

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

К раствору 5-хлор-3-((1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)окси)-6-оксо-1,6-дигидропирими-

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

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

К раствору 5-хлор-3-((4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (1,45 г, 3,64 ммоль) в THF (15 мл) и воде (2 мл) добавляли метилбороновую кислоту (0,436 г, 7,29 ммоль) и фосфат калия (2,321 г, 10,93 ммоль). После продувки азотом добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (0,287 г, 0,364 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь пропускали через фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (3% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 378,2 (M+1).

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

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

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

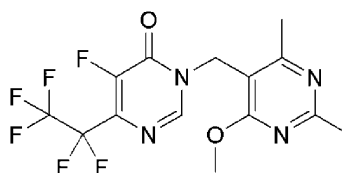
К раствору 3-((4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрила (500 мг, 1,944 ммоль) в ACN (10 мл) при 0°C добавляли оксидобромид фосфора (2229 мг, 7,77 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,542 мл, 3,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16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

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

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

Промежуточные соединения BC.

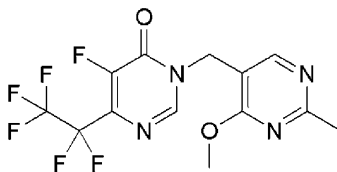
Промежуточное соединение BC01.



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

Смесь 5-фтор-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-она, B02 (420 мг, 1,81 ммоль), карбоната калия (625 мг, 4,52 ммоль) и 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидина, C14 (405 мг, 2,17 ммоль), в DMA (9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. LC-MS показала хорошее превращение исходного материала в продукт. Смесь фильтровали. Фильтрат собирали с использованием EtOAc (200 мл) и промывали водой (3×50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-10% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 383,1 (M+1). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

Промежуточное соединение BC02.



Метил-5-фтор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-4-карбоксилат.

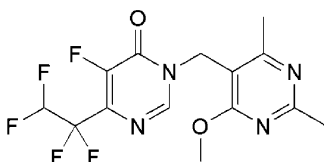
Смесь 5-фтор-6-(перфторэтил)пириимидин-4(3H)-она, B02 (50 мг, 0,22 ммоль), 5-(хлорметил)-4-метокси-2-метилпириимидина, C15 (55,8 мг, 0,32 ммоль), и карбоната калия (89 мг, 0,65 ммоль) в NMP (431 мкл) перемешивали при 23°C в течение 16 ч. LC-MS показала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли водой, осадок собирали на фильтре, промывали водой (3×) и сушили на воздухе, получая указанное в заголовке соединение. MS: 369,1 (M+1).

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

Таблица 11

Пром. соед.	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
BC03		5-фтор-3-((4-метокси-2-метилпириимидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пириимидин-4(3H)-он	351,2
BC04		5-фтор-3-((4-метокси-2,6-диметилпириимидин-5-ил)метил)-6-(трифторметил)пириимидин-4(3H)-он	333,2
BC05		5-фтор-3-((4-метокси-6-метилпириимидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пириимидин-4(3H)-он	351,2

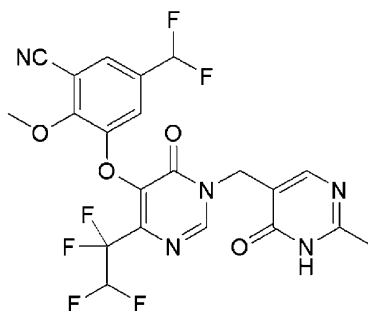
Промежуточное соединение BC06.



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

Смесь 5-фтор-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пириимидин-4(3H)-она, B01 (123 мг, 0,57 ммоль), 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпириимидина, C15 (107 мг, 0,57 ммоль), и карбоната калия (238 мг, 1,72 ммоль) в NMP (1147 мкл) перемешивали при 23°C в течение 16 ч. LC-MS показала, что реакция завершена. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 365,1 (M+1).

Пример 1.



5-(Диформетил)-2-метокси-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-

(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

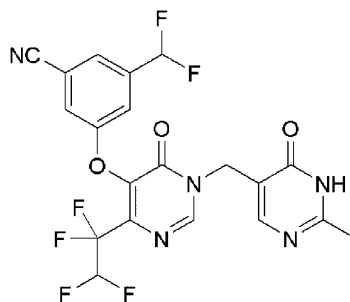
Стадия 1: 5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-((4-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

К раствору 5-(дифторметил)-2-метокси-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, AB18 (46 мг, 0,12 ммоль), в DMF (1 мл) добавляли 5-(хлорметил)-4-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпиримидин, C15 (48,9 мг, 0,175 ммоль), K_2CO_3 (48,5 мг, 0,351 ммоль) и LiBr (10,16 мг, 0,117 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (66% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 634,4 (M+1).

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

К раствору 5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-((4-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (15 мг, 0,024 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и полученную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 1 ч. LC-MS показала, что исходный материал израсходован полностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 516,2 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,75 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,69-7,03 (м, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

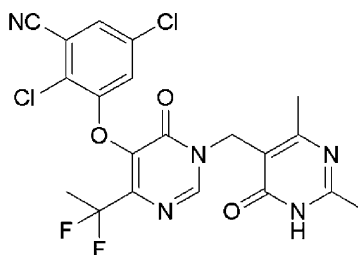
Пример 2.



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

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

Пример 3.



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

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

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

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

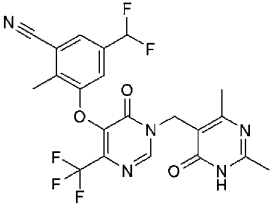
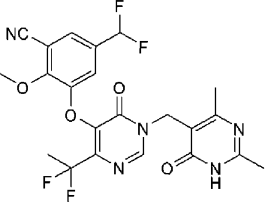
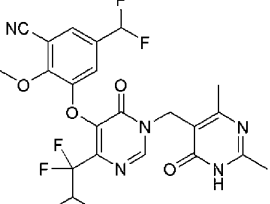
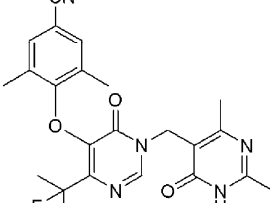
К раствору 2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (40 мг, 0,081 ммоль) в ACN (3,0 мл) добавляли KI (40,1 мг, 0,242 ммоль) и TMS-Cl (0,031 мл, 0,242 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и

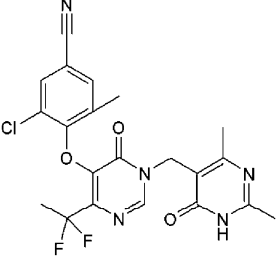
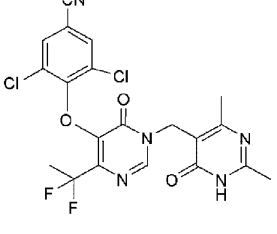
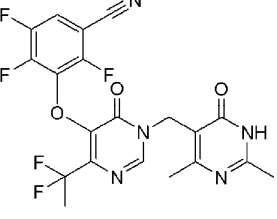
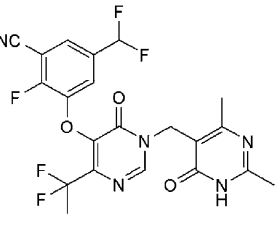
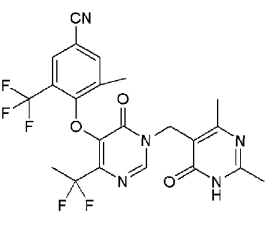
экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 548,2 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,70 (с, 1H) 7,37 (д, J=2,20 Гц, 1H) 6,79 (д, J=2,21 Гц, 1H) 5,02 (с, 2H) 2,60 (с, 3H) 2,50 (с, 3H) 1,97 (т, J=18,85 Гц, 3H).

Следующие примеры, показанные в табл. 12, получали аналогичным образом, как описано выше для синтеза соединения по примеру 3, с использованием соответствующих промежуточных соединений АВ и С.

Таблица 12

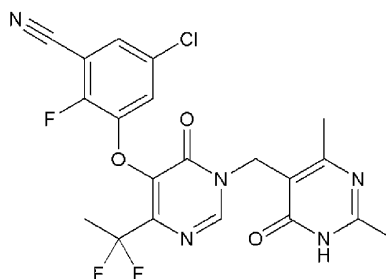
Прим. № (АВ #, С #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
4 (АВ01, С14)		5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил	462
5 (АВ04, С14)		5-(дифторметил)-3-((1-((2,6-диметил-4-оксо-4,5-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил	496,2
6 (АВ03, С14)		3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил	478
7 (АВ13, С14)		3-бром-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	529 и 530

8 (AB05, C14)		5-(дифторметил)-3-((1-((2,4- диметил-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-5- ил)метил)-6-оксо-4- (трифторметил)-1,6- дигидропиримидин-5-ил)окси)- 2-метилбензонитрил	482,1
9 (AB20, C14)		3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4- диметил-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-5- ил)метил)-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-5-ил)окси)- 5-(дифторметил)-2- метоксибензонитрил	494,0
10 (AB18, C14)		5-(дифторметил)-3-((1-((2,4- диметил-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-5- ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2- тетрафторэтил)-1,6- дигидропиримидин-5-ил)окси)- 2-метоксибензонитрил	530,2
11 (AB17, C14)		4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4- диметил-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-5- ил)метил)-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-5-ил)окси)- 3,5-диметилбензонитрил	442,1

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

17 (AB25, C14)		(S) или (R)-3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил <i>одиночный энантиомер (изомер А с более быстрым элюированием)</i>	464,0
18 (AB28, C14)		(S) или (R)-3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил <i>одиночный энантиомер (изомер А с более быстрым элюированием)</i>	444,2
19 (AB 30, C14)		3-циклопропил-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил	504,0
20 (AB31, C14)		3-(диформетил)-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил	514
21 (AB14, C14)		2-хлор-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	534,2

Пример 22.



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

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

К перемешиваемому раствору 5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрила, АВ34 (50 мг, 0,152 ммоль), и 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидина, С14 (31,1 мг, 0,167 ммоль), в DMF (758 мкл) добавляли K_2CO_3 (41,9 мг, 0,303 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, получая указанное в заголовке соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

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

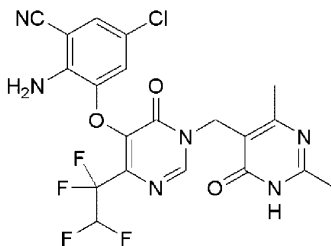
К раствору 5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрила (72,9 мг, 0,152 ммоль) в NMP (758 мкл) добавляли гидрохлорид пиридина (88 мг, 0,76 ммоль). Полученную смесь нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 20 мин. LC-MS показала образование желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мкл) и DMSO (300 мкл), и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 466,0 (M+1). 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ 8,72 (с, 1H), 7,81 (дд, J=4,3, 2,3 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=7,4, 2,3 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,92 (т, J=19,6 Гц, 3H).

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

Таблица 13

Прим. № (АВ #, С #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
23 (АВ08, С14)		3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)бензо-нитрил	464,1
24 (АВ34, С25)		5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метил-6-оксо-2-((пиримидин-2-илокси)метил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил	559,9
25 (АВ03, С25)		3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метил-6-оксо-2-((пиримидин-2-илокси)метил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил	572,0
26 (АВ35, С14)		3-((4-бром-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил	458,1

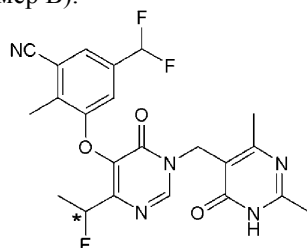
Пример 27.



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

Раствор 5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрила, пример 23 (800 мг, 1,594 ммоль), в EtOH (280 мл) перемешивали при 60°C в атмосфере NH₃ в течение 30 ч, а затем концентрировали с продувкой N₂, с получением неочищенного остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 499,1 (M+1).

Примеры 28 (изомер А) и 29 (изомер В).



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

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

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

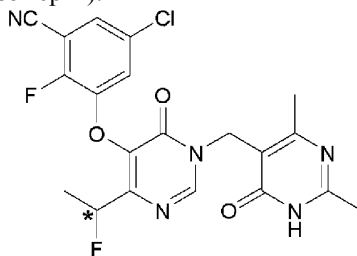
К перемешиваемому раствору 5-(дифторметил)-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила, AB27 (200 мг, 0,619 ммоль), в DMF (2 мл) добавляли 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидин, C14 (115 мг, 0,619 ммоль), K₂CO₃ (171 мг, 1,237 ммоль) и бромид лития (53,7 мг, 0,619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

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

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

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

Примеры 30 (изомер А) и 31 (изомер В).



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

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

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

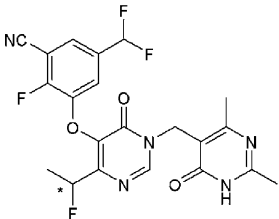
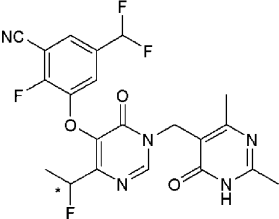
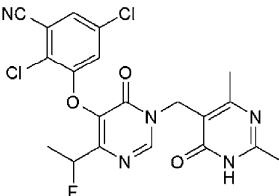
К раствору 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, АВ24 (152 мг, 0,488 ммоль), в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (202 мг, 1,46 ммоль), бромид лития (85 мг, 0,98 ммоль), а затем 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидин, С14 (202 мг, 0,975 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. TLC (33% EtOAc/PE) и LC-MS показали, что реакция завершилась. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 462,2 (M+1).

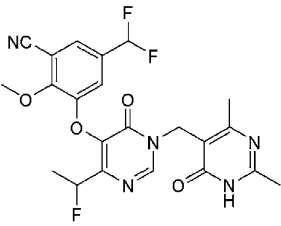
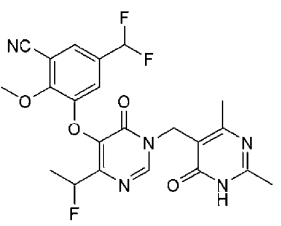
Стадия 2: 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-((4-гидрокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

К раствору 5-хлор-2-фтор-3-((4-(1-фторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (150 мг, 0,325 ммоль) в ACN (3 мл), добавляли KI (67,9 мг, 0,409 ммоль) и TMS-Cl (0,136 мл, 1,065 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. TLC (20% EtOAc/PE) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA) с получением рацемической смеси указанных в заголовке соединений. MS: 448,2 (M+1). Смесь двух стереоизомеров очищали с помощью хиральной SFC (IC-H, 35% IPA/ CO_2), получая изомер А Примера 30 (более быстрое элюирование): MS: 448,2 (M+1), 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 (с, 1H), 7,81 (шир. д, J=2,3 Гц, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 5,82-5,61 (м, 1H), 4,87 (шир. с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,59-1,47 (м, 3H); и изомера В Примера 31 (более медленное элюирование): MS: 448,2 (M+1), 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 (с, 1H), 7,81 (дд, J=2,3, 4,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=2,3, 7,3 Гц, 1H), 5,83-5,62 (м, 1H), 4,87 (шир. с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,59-1,45 (м, 3H).

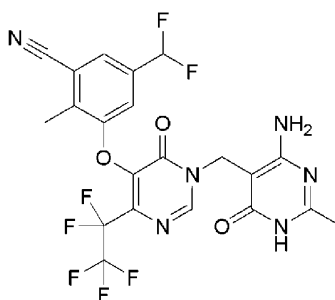
Следующие соединения, показанные в табл. 14, получали в виде рацемата с последующей очисткой с получением указанных изомеров способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения Примера 30 с использованием указанных промежуточных соединений АВ и С, описанных в соответствующих разделах.

Таблица 14

Прим. № (AB #, C #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
32 (AB33, C14)		(S) или (R)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил одиночный энантиомер (изомер А с более быстрым элюированием)	464,1
33 (AB33, C14)		(R) или (S)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил одиночный энантиомер (изомер В с более медленным элюированием)	464,1
34 (AB26, C14)		(S) или (R)-2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил одиночный энантиомер (изомер А с более быстрым элюированием)	464,0

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

Пример 37.



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

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

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

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

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

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

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

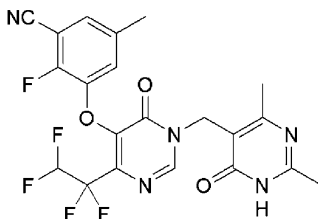
d_6) δ 11,66 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,88 (т, $J=55,3$ Гц, 1H), 6,58 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,10 (с, 3H).

Следующие соединения, показанные в табл. 15, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения примера 37 с использованием указанных промежуточных соединений АВ и С, описанных в соответствующих разделах.

Таблица 15

Прим. № (АВ #, С #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
38 (АВ12, С13)		3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил	521,1
39 (АВ10, С13)		3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил	503,1

Пример 40.



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

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

К смеси 5-хлор-2-фтор-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила АВ10 (153 мг, 0,418 ммоль), K_2CO_3 (133 мг, 0,964 ммоль) и LiBr (27,9 мг, 0,321 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидин, С14 (60 мг, 0,321 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 чв, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,70 (с, 1H) 7,85 (дд, $J=4,82$, 2,63 Гц, 1H) 7,69 (дд, $J=7,24$, 2,41 Гц, 1H) 6,68-7,01 (м, 2H) 5,06 (с, 2H) 3,88 (с, 3H) 2,48 (с, 3H) 2,45 (с, 3H).

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

К смеси 5-хлор-2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (180 мг, 348,96 мкмоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли K_2CO_3 (144,68 мг, 1,05 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (131,42 мг, 1,05 мкмоль), X-Phos (83,18 мг, 174,48 мкмоль) и $Pd(OAc)_2$ (7,83 мг, 34,9 мкмоль). Образовавшуюся смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, а затем очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-33% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 496,2 (M+1).

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

К раствору 2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (100 мг, 201,85 мкмоль) в ACN (5 мл) добавляли TMS-Cl (65,79 мг, 605,56 мкмоль) и KI (100,52 мг, 605,56 мкмоль). Полученную реак-

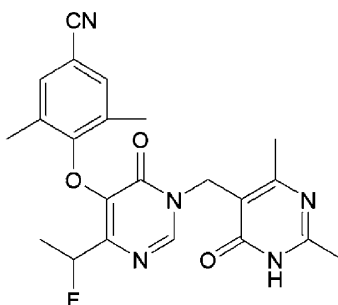
ционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединения. MS: 482,1 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H) 7,42 (шир. д, J=3,75 Гц, 1H) 7,21-7,27 (м, 1H) 6,70-7,01 (м, 1H)) 4,91 (с, 2H) 2,35 (с, 3H) 2,28 (с, 3H) 2,23 (с, 3H).

Следующие соединения, показанные в табл. 16, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения примера 40 с использованием указанных промежуточных соединений АВ и С, описанных в соответствующих разделах.

Таблица 16

Прим. № (АВ #, С #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
41 (АВ34, С14)		3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил	446,2
42 (АВ10, С14)		3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-этил-2-фторбензонитрил	496,2

Пример 43 (изомер А).



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

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

К раствору 4-((4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила, АВ16 (650 мг, 1,45 ммоль), в TFA (5 мл, 64,9 ммоль) добавляли TFAA (2,5 мл, 17,70 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали до pH ~9 насыщ. водн. раствором NaHCO₃. (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения (MS: 284,1 (M+1), 589,1 (2M+23)), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

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

К раствору 4-((4-ацетил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (500 мг) (неочищенного) и бромида лития (307 мг, 3,53 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли 5-(хлорметил)-4-метокси-2,6-диметилпиримидин, С14 (366 мг, 1,765 ммоль), и K₂CO₃ (488 мг, 3,53 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. По завершении реакции добавляли воду (5,0 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью пластин для препаративной TLC (10% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединения.

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

дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

К раствору 4-((4-ацетил-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (200 мг, 0,438 ммоль) в MeOH (1,0 мл) добавляли 1 М раствор $Zn(BH_4)_2$ в THF (0,110 мл, 0,110 ммоль) при $-10-0^\circ\text{C}$. Полученную реакционную смесь перемешивали при $-10-0^\circ\text{C}$ в течение 0,5 ч. TLC (10% MeOH/DCM) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

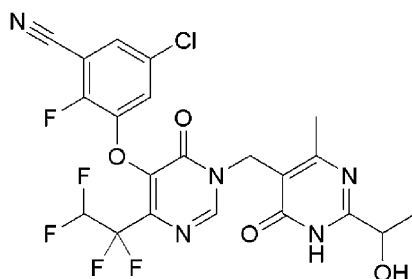
Стадия 4: 4-((4-(1-фторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил.

К раствору 4-((4-(1-гидроксиэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (130 мг, 0,269 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли DAST (0,082 мл, 0,618 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. TLC (10% MeOH/DCM) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 438,1 (M+1).

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

К раствору 4-((4-(1-фторэтил)-1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила (150 мг, 0,261 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли KI (216 мг, 1,303 ммоль) и TMS-Cl (0,167 мл, 1,303 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая рацемическую смесь указанного в заголовке соединения. MS: 424,1 (M+1). Рацемическую смесь очищали хиральной SFC (колонок IC-H, 40% IPA/ CO_2 с 0,1% NH_4OH), получая изомер А Примера 43 (более быстрое элюирование) MS: 424,1 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 12,44 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,49 (д, J=7,24, 2H), 6,06 (д, J=6,00, 0,5H), 5,94 (д, J=6,80, 0,5H), 4,77 (с, 2H), 2,22 (д, J=10,4, 6H), 2,06 (с, J=7,2, 6H), 1,58 (м, 3H).

Пример 44 (изомер В).



(S) или (R)-5-Хлор-2-фтор-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-2-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,2-дигидропиримидин-3-ил)окси)бензонитрил.

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

К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-фтор-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, AB10 (307 мг, 0,839 ммоль), в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (193 мг, 1,398 ммоль), бромид лития (91 мг, 1,048 ммоль) и 1-(5-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)этанон, C21 (150 мг, 0,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. TLC (50% EtOAc/PE) показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-66% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 544 (M+1).

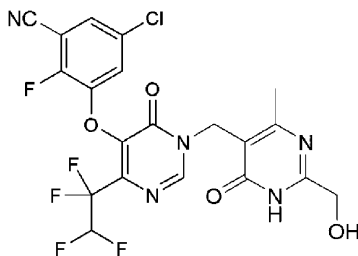
Стадия 2: 5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

К перемешиваемому раствору 3-((1-((2-ацетил-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрила (95 мг, 0,175 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли раствор боргидрида цинка (0,175 мл, 0,175 ммоль) в DCM (1 мл), и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин. TLC (25% EtOAc/PE) показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили 1н. водным раствором HCl (5 мл) и водой (20 мл), а затем экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. MS: 546 (M+1).

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

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

Пример 45.



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

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

К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-фтор-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, AB10 (442 мг, 0,967 ммоль), 5-(хлорметил)-4-метокси-6-метил-2-винилпиримидина, C24 (240 мг, 0,967 ммоль), в DMF (8 мл) добавляли K₂CO₃ (267 мг, 1,933 ммоль) и бромид лития (126 мг, 1,450 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. TLC (50% EtOAc/PE) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-50% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 528 (M+1).

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

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

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

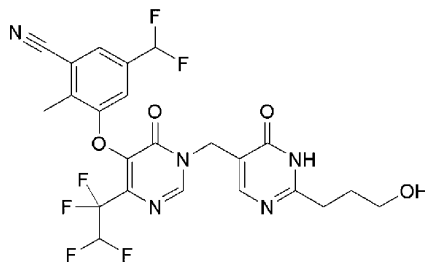
К раствору 5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-формил-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (80 мг, 0,151 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли 1 М раствор Zn(BH₄)₂ в DCM (0,151 мл, 0,151 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение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

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

К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (70 мг, 0,132 ммоль) в ACN (1,5 мл) в атмосфере N₂ добавляли KI (65,5 мг, 0,395 ммоль) и TMS-Cl (0,050 мл, 0,395 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, а затем очищали непосредственно обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 518

(M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,81 (с, 1H), 7,85 (дд, $J=4,52$, 2,54 Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=7,28$, 2,43 Гц, 1H), 6,69-7,03 (м, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).

Пример 46.



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

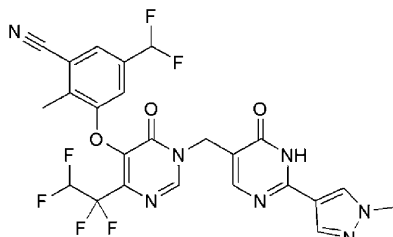
Стадия 1: 3-((1-((2-хлор-4-метокси-пиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил.

К раствору 5-(диформетил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, АВ07 (1 г, 2,65 ммоль), в NMP (8,84 мл) добавляли K_2CO_3 (0,733 г, 5,30 ммоль) и 2-хлор-5-(хлорметил)-4-метокси-пиримидин, С19 (0,537 г, 2,78 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ LC-MS показал желаемый продукт и отсутствие исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Белый осадок собирали на фильтре и промывали водой (3×), затем сушили на воздухе, получая указанное в заголовке соединение. MS: 534,2 (M+1).

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

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

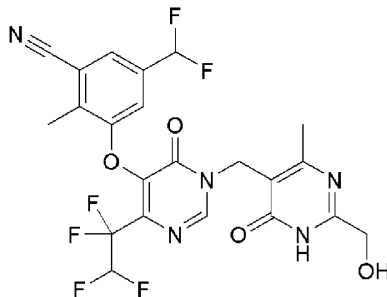
Пример 47.



5-(Диформетил)-2-метил-3-((1-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

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

Пример 48.



5-(Диформетил)-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил.

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

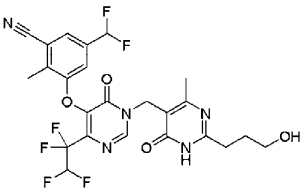
К перемешиваемому раствору 5-(диформетил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, АВ07 (1,5 г, 3,98 ммоль), и (2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метанола, С20 (0,750 г, 3,98 ммоль), в толуоле (30 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин (1,564 г, 5,96 ммоль), а затем по каплям добавляли DIAD (1,160 мл, 5,96 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (10-35% EtOAc/PE), получая указанное в заголовке соединение. MS: 548,2 (M+1).

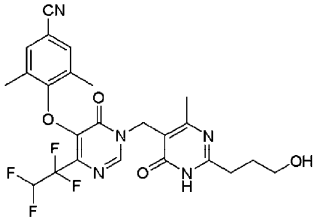
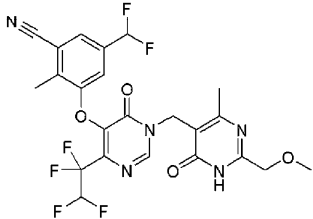
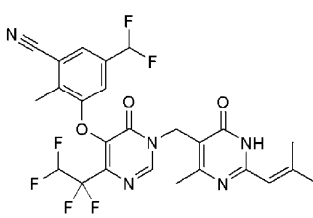
Стадия 2: 5-(диформетил)-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил.

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

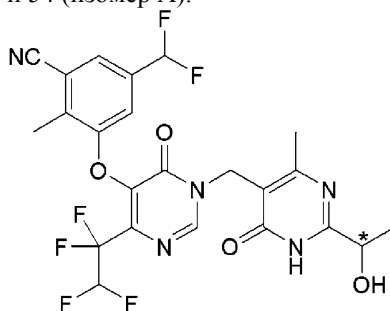
Следующие соединения, показанные в табл. 17, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения Примера 48 с использованием указанных промежуточных соединений АВ и С, описанных в соответствующих разделах, и соответствующей бороновой кислоты или трифторбората калия для стадии 2.

Таблица 17

Прим. № (АВ #, С #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
49 (АВ07, С20)		5-(диформетил)-3-((1-((2-(3-гидроксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил	558,2

50 (AB11, C20)		4-((1-((2-(3-гидроксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил	522,2
51 (AB07, C20)		5-(диформетил)-3-((1-((2-(метоксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил	544,3
52 (AB07, C20)		5-(диформетил)-2-метил-3-((1-((4-метил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	554,3

Примеры 53 (смесь изомеров) и 54 (изомер А).



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

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

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

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

Стадия 2: 5-(диформетил)-3-((1-((2-формил-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-

(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил

В 20 мл сосуд добавляли 5-(диформетил)-3-((1-((4-метокси-6-метил-2-винилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил (118 мг, 0,219 ммоль), тетроксид осмия (274 мкл, 0,022 ммоль), 2,6-диметилпиридин (51,0 мкл, 0,437 ммоль) и периодат натрия (140 мг, 0,656 ммоль) в 1,4-диоксане (1641 мкл) и воде (547 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционный раствор разбавляли EtOAc (50 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (2×20 мл), водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), а затем сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 542,2 (M+1).

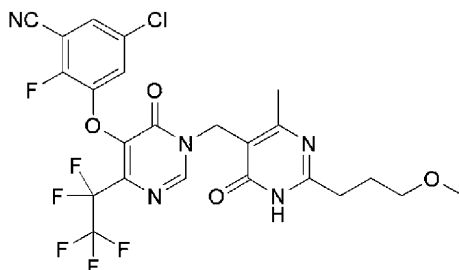
Стадия 3: 5-(диформетил)-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-этилбензонитрил.

К охлажденному (-78°C) раствору 5-(диформетил)-3-((1-((2-формил-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (38 мг, 0,070 ммоль) в THF (351 мкл) добавляли по каплям 3 М раствор метилмагнийбромида в Et₂O (28,1 мкл, 0,084 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C до тех пор, пока LC-MS не показала полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 558,3 (M+1).

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

К смеси 5-(диформетил)-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (34 мг, 0,061 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли KI (10 мг, 0,060 ммоль) и TMS-Cl (66 мкл, 0,516 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 10 мин в микроволновой печи. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой, затем фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (CN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение, Пример 53 (рацемическая смесь) MS: 544,2 (M+1). Эту рацемическую смесь очищали с помощью хиральной SFC (колонка AD-H, 15% MeOH/CO₂ с 0,1% DEA), получая указанное в заголовке соединение, изомер А Примера 54 (изомер А с более быстрым элюированием). MS: 544,4 (M+1). ¹H ЯМР (600 МГц, ацетон-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,80 (т, J=48 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 55.



5-Хлор-2-фтор-3-((1-((2-(3-метоксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

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

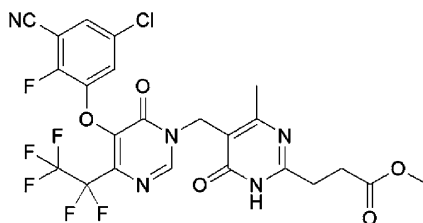
К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-фтор-3-((6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, AB12 (0,73 г, 1,903 ммоль), и 2-хлор-5-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиримидина, C20 (0,433 г, 2,093 ммоль), в NMP (9,51 мл) добавляли K₂CO₃ (0,526 г, 3,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. LC-MS показала образование желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 554,1 (M+1).

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

Дегазированный DME (474 мкл) добавляли в сосуд, содержащий 5-хлор-3-((1-((2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил (35 мг, 0,063 ммоль), трис(триметилсилил)силан (21,43 мкл, 0,069 ммоль), гексафторфосфат [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(триформетил)-2-пиридинил-N]фенил-S]иридия(III), (Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy))PF₆ (0,708 мг, 0,632 мкмоль), 1-бром-3-метоксипропан (6,00 мг,

0,063 ммоль) и безводный Na_2CO_3 (13,39 мг, 0,126 ммоль). Сосуд продували и заполняли N_2 , и добавляли 250 мкл маточного раствора никеля [полученного обработкой ультразвуком в атмосфере N_2 в течение 10 мин смеси NiCl_2DME (35 мг) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридила (40 мг) в дегазированном DME (10 мл)]. Полученную смесь герметично закрывали и облучали светодиодной лампой Kessil® мощностью 34 Вт (на расстоянии 7 см, с охлаждающим вентилятором, чтобы поддерживать температуру на уровне 25°C) в течение ночи. Реакцию гасили выдержкой на воздухе. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и EtOAc (2 мл). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в DMF (1 мл) и добавляли гидрохлорид пиридина (36,2 мг). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли DMSO (1 мл) и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 578,2 (M+1). ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 8,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,43 (т, J=6,1 Гц, 1H), 3,42 (т, J=6,1 Гц, 1H), 2,63 (т, J=7,4 Гц, 1H), 2,57 (т, J=7,4 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,08 (м, 1H), 1,78 (м, 1H).

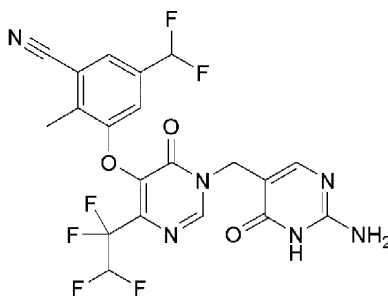
Пример 56.



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

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

Пример 57.



3-((1-((2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил.

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

К охлажденной (0°C) суспензии 5-(диформетил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, AB07 (1,4 г, 3,71 ммоль), и K_2CO_3 (0,513 г, 3,71 ммоль) в DMF (18,56 мл) добавляли 2-хлор-5-(хлорметил)-4-метокси-пиримидин, C19 (0,860 г, 4,45 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, и LC-MS показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-80% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 534,1 (M+1).

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

К раствору 3-((1-((2-хлор-4-метокси-пиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрила (95 мг, 0,178 ммоль) в THF (890 мкл) добавляли 4-метоксибензиламин (48,8 мг, 0,356 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в EtOAc (10 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 635,2 (M+1).

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

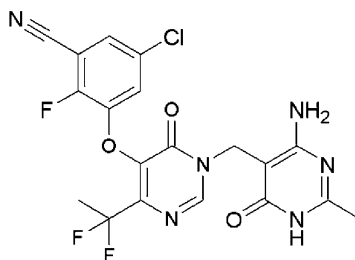
К раствору 5-(диформетил)-3-((1-((4-метокси-2-((4-метоксибензил)амино)пиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (0389804-

0171) (110 мг, 0,173 ммоль) в DCM (867 мкл) добавляли TFA (134 мкл, 1,734 ммоль) и TFAA (24,49 мкл, 0,173 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. LC-MS показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. MS: 515,2 (M+1).

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

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

Пример 58.



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

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

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

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

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

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

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

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

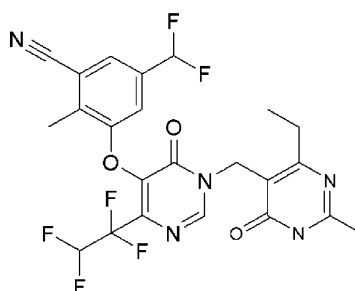
К раствору 3-((1-((4-амино-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрила (15 мг, 0,031 ммоль) в ACN (3 мл) добавляли KI (15,54 мг, 0,094 ммоль) и TMS-Cl (0,012 мл, 0,094 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение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

Следующие соединения, показанные в табл. 18, получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза соединения примера 58 с использованием указанных промежуточных соединений АВ.

Таблица 18

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

Пример 61.



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

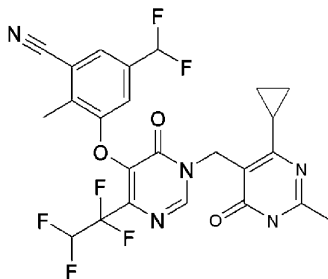
Стадия 1: 3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил.

К раствору 5-(диформетил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, AB07 (392 мг, 1,039 ммоль), и 4-хлор-5-(хлорметил)-6-метокси-2-метилпиримидина, C22 (323 мг, 1,56 ммоль), в DMF (3464 мкл) добавляли K₂CO₃ (287 мг, 2,078 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой, а затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 548,2 (M+1).

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

Смесь 3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрила (10,9 мг, 0,020 ммоль), этилбороновой кислоты (21 мг, 0,284 ммоль), Cs₂CO₃ (19,45 мг, 0,060 ммоль) и предкатализатора cataCXium A Pd G2 (5,32 мг, 7,96 мкмоль) продували N₂, а затем обрабатывали 1,4-дихлораном (500 мкл) и водой (50 мкл). Полученную смесь нагревали при 150°C в микроволновой печи в течение 10 мин. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь экстрагировали Et₂O (2×). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ACN (1 мл), затем добавляли KI (9,91 мг, 0,060 ммоль) и TMS-Cl (25,4 мкл, 0,199 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 528,2 (M+1).

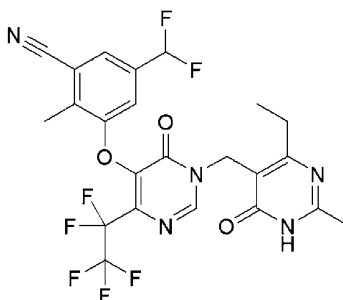
Пример 62.



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

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

Пример 63.



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

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

К раствору 5-(дифторметил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, AB06 (1200 мг, 3,04 ммоль), и 4-хлор-5-(хлорметил)-6-метокси-2-метилпиримидина, C22 (711 мг, 3,43 ммоль), в DMF (15,2 мл) добавляли K_2CO_3 (839 мг, 6,07 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в EtOAc (20 мл), промывали водой (2×10 мл) и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-75% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 566,0 (M+1).

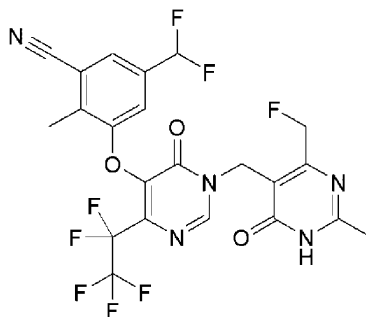
Стадия 2: 5-(дифторметил)-3-((1-((4-этил-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил.

Смесь 3-((1-((4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-дифторметил)-2-метилбензонитрила (50 мг, 0,088 ммоль), этилбороновой кислоты (9,79 мг, 0,133 ммоль), хлор[ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин]-2-(2-аминобифенил)]палладия(II) (5,91 мг, 8,84 мкмоль) и Cs_2CO_3 (86 мг, 0,265 ммоль) продували N_2 , затем растворяли в воде (80 мкл) и 1,4-диоксане (803 мкл). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, а затем фильтровали через CELITE®. Фильтрат разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (2×3 мл). Органический слой сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 560,1 (M+1).

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

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

Пример 64.



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

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

К раствору 5-(диформетил)-2-метил-3-((6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила, АВ06 (1750 мг, 4,43 ммоль), и 4-хлор-5-(хлорметил)-6-метокси-2-метилпиримидина, С22 (1 г, 4,83 ммоль), в DMF (22,14 мл) добавляли K_2CO_3 (1,224 г, 8,86 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор выливали в EtOAc (20 мл), промывали водой (2×10 мл) и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-75% EtOAc:гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 566,1 (M+1).

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

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

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

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

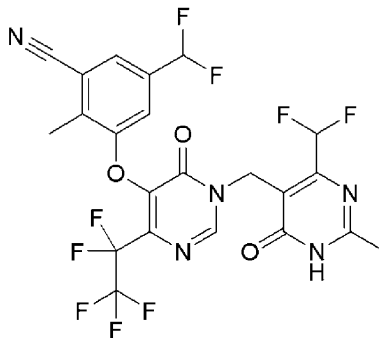
Стадия 4: 5-(диформетил)-3-((1-((4-(фформетил)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил.

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

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

Раствор 5-(диформетил)-3-((1-((4-(фформетил)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (100 мг, 0,177 ммоль) в DMF (1775 мкл) обрабатывали гидрохлоридом пиридина (103 мг, 0,887 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,05% NH_4OH), получая указанное в заголовке соединение. MS: 550,1 (M+1). 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,78 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,86 (т, $J=55,3$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=46,8$ Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Пример 65.



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

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

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

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

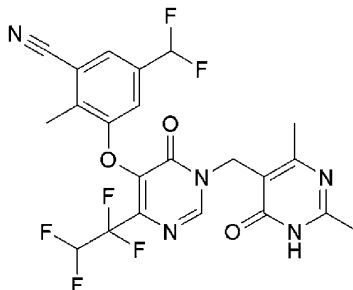
К раствору 5-(дифторметил)-3-((1-((6-метокси-2-метил-4-винил-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрила (100 мг, 0,179 ммоль) в смеси диоксана (1345 мкл) и воды (448 мкл) добавляли 2,5% (по массе) раствор оксида осмия(VIII) в трет-бутаноле (225 мкл, 0,018 ммоль), 2,6-диметилпиридин (41,6 мкл, 0,359 ммоль) и периодат натрия (115 мг, 0,538 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч.

Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным NH₄Cl (2×20 мл), водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-60% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 560,1 (M+1).

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

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

Пример 66.



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

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

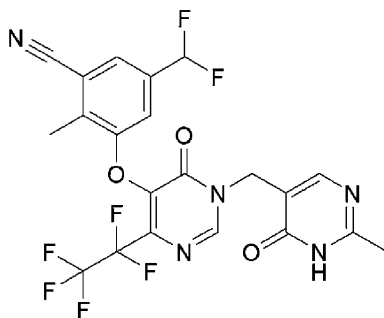
Смесь 5-фтор-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-

4(3H)-она, BC05 (23 мг, 0,063 ммоль), 5-(дифторметил)-3-гидрокси-2-метилбензонитрила, A02 (11,56 мг, 0,063 ммоль), и карбоната калия (26,2 мг, 0,189 ммоль) в NMP (210 мкл) нагревали, при 80°C, пока LC-MS не показала полное превращение исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой, осадок собирали на фильтре и промывали водой (3×), затем сушили на воздухе, получая указанное в заголовке соединение. MS: 528,2 (M+1).

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

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

Пример 67.



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

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

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

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

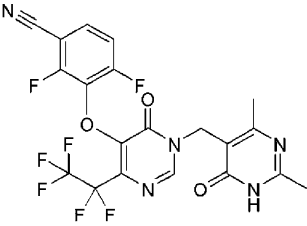
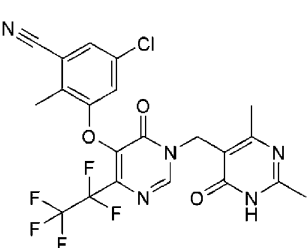
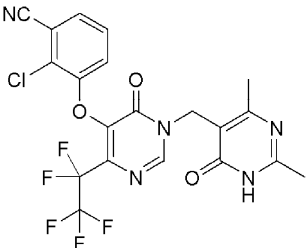
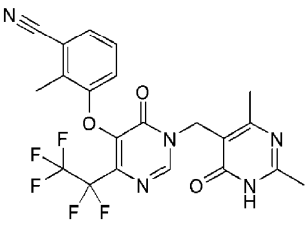
Вышеуказанный неочищенный материал и KI (21,64 мг, 0,130 ммоль) в ACN (2 мл) обрабатывали TMS-Cl (70 мкл, 0,548 ммоль), затем нагревали при 100°C, пока LC-MS не показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA), получая указанное в заголовке соединение. MS: 518,2 (M+1).

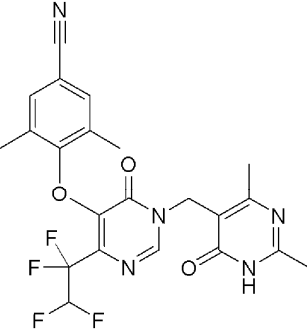
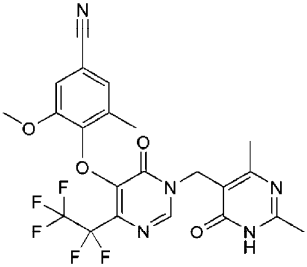
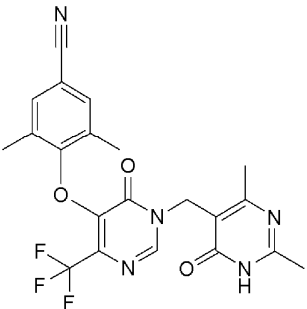
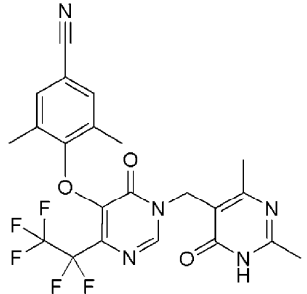
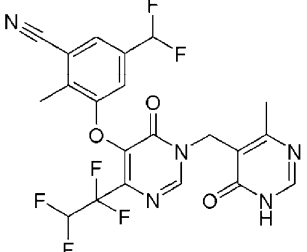
¹H ЯМР (600 МГц, метанол-d₄) δ 8,67 (с, 2H), 8,04 (с, 2H), 7,60 (с, 2H), 7,03 (с, 2H), 6,68 (с, 1H), 3,30 (с, 19H), 2,54 (с, 6H), 2,45 (с, 6H), 1,93 (с, 1H).

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

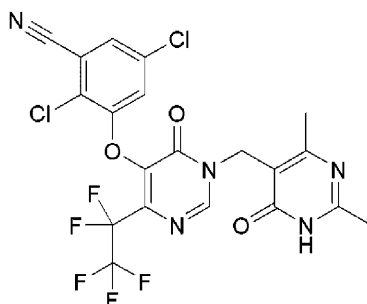
Таблица 19

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

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

75 (BC05, A20)		4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил	477
76 (BC01, A21)		4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метокси-5-метилбензонитрил	512,3
77 (BC04, A20)		4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил	446,2
78 (BC01, A20)		4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил	496,2
79 (BC06, A02)		5-(диформетил)-2-метил-3-((1-((4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	500,2

Пример 80.



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

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

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

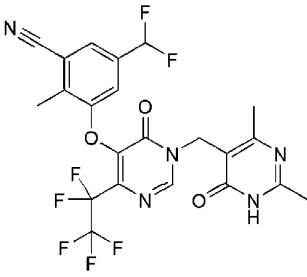
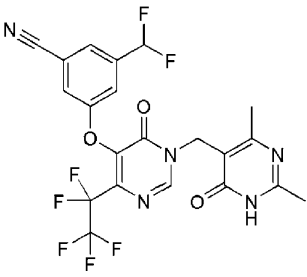
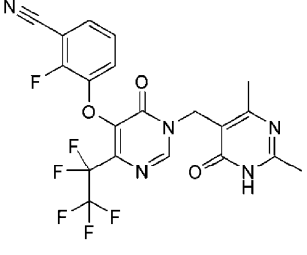
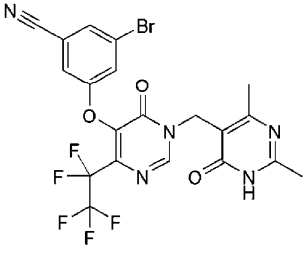
Стадия 2: 2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

К раствору 2,5-дихлор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (154 мг, 0,280 ммоль) в ACN (2799 мкл) добавляли TMS-I (381 мкл, 2,80 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. LC-MS показала полное преобразование. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (300 мкл) и очищали обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,05% NH₄OH), получая указанное в заголовке соединение. MS: 536,1 (M+1). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 7,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

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

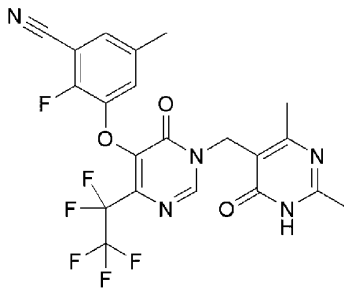
Таблица 20

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

83 (BC01, A02)		5-(диформетил)-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил	532,2
84 (BC01, A01)		3-(диформетил)-5-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	518,2
85 (BC01, A11)		3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил	486,1
86 (BC01, A12)		3-бром-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	546,1 и 548,1

87 (BC01, A06)		5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил	520,2
88 (BC01, A13)		3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил	482,1
89 (BC04, A03)		5-бром-2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	530.1 и 532.1
90 (BC04, A04)		2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	486,1
91 (BC05, A14)		3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил	477,2
92 (BC04, A06)		5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил	470,1

Пример 93.



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

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

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

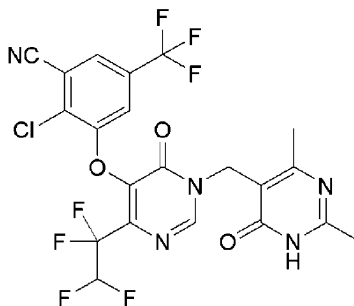
Стадия 2: 5-метил-2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил.

К дегазированной смеси 5-хлор-2-фтор-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрила (90 мг, 0,169 ммоль) в воде (211 мкл) и 1,4-диоксане (632 мкл), добавляли хлор[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (11,27 мг, 0,017 ммоль), метилтрифторборат калия (30,8 мг, 0,253 ммоль) и Cs₂CO₃ (165 мг, 0,506 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 30 мин. LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-80% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 514,2 (M+1).

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

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

Пример 94.



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

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

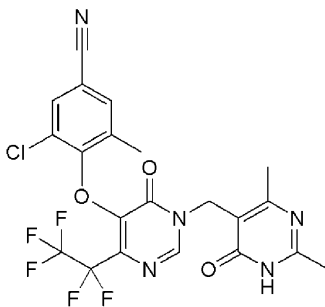
К перемешиваемому раствору 5-фтор-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-она, BC05 (50 мг, 0,137 ммоль), и 3-бром-2-хлор-5-(трифторметил)фенола (41,6 мг, 0,151 ммоль) в DMFA (1 мл) при комнатной температуре добавляли K₂CO₃ (37,9 мг, 0,275 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. LC-MS пока-

зала образование желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 621,0 (M+1).

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

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

Пример 95.



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

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

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

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

К охлажденному на льдом раствору 5-(2-хлор-4-метокси-6-метилфенокс)-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-она (87 мг, 0,16 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли по каплям 1 М раствор BBr₃ в DCM (0,34 мл, 0,34 ммоль). Полученной реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды, перемешивали в течение 15 ч и затем гасили добавлением метанола (2 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан, а затем 10% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение. MS: 521,2 (M+1).

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

К раствору 5-(2-хлор-4-гидрокси-6-метилфенокс)-3-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-(перфторэтил)пиримидин-4(3H)-она (100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли триэтиламин (0,04 мл, 0,29 ммоль) и N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилин (82 мг, 0,23 ммоль). Полученной реакционной смеси давали возможность перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 ч, а затем гасили добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 653,2 (M+1).

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

Смесь 3-хлор-4-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилфенилтрифторметансульфоната (62 мг, 0,10 ммоль), предкатализатора tBuXPhos Pd G3 (30,2 мг, 0,038 ммоль) и цианида цинка (7,36 мг, 0,063 ммоль) трижды продували

азотом перед добавлением воды (1,5 мл) и THF (0,38 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 15 ч, охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через подушку из CELITE® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан), получая указанное в заголовке соединение. MS: 530,2 (M+1).

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

К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрила (16 мг, 0,030 ммоль) и йодида калия (15,04 мг, 0,091 ммоль) в ACN (302 мкл) добавляли TMS-Cl (11,58 мкл, 0,091 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. LC-MS показала полное и чистое преобразование. Реакционную смесь охлаждали, гасили MeOH (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с 0,1% TFA) с получением фракций, содержащих желаемый продукт, которые объединяли, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS: 516,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,5 (с, 1H), 7,4 (с, 2H), 5,0-4,8 (дд, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,5 (с, 3H), 2,3 (с, 3H).

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

Таблица 21

Прим. № (BC #, A #)	Структура	Название по ИЮПАК	MS (M+1)
96 (BC01, A15)		3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	536,2
97 (BC05, A15)		3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил	518,2
98 (BC05, A16)		3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил	498,2

Определение активности в отношении гибели клеток (ТАСК ВИЧ).

PBMC, полученные от здоровых доноров выращивали в полной среде (RPMI 1640 с L-глутамином, 10% инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки; 100 ед/мл пенициллина-стрептомицина), содержащий 5 мкг/мл фитогемагглютина (PHA) и приблизительно 2,5×10⁶ клеток/мл, в течение 3 дней при 5% CO₂, 37°C и влажности 90%. На 4-й день PHA-стимулированные клетки промывали и повторно суспендировали из расчета приблизительно 20×10⁶ клеток/мл в полной среде с IL-2 (10 Ед/мл), с исходным псевдотипированным вирусом ВИЧ VSV-G (VSV-G/pNLG1-P2A-AEnv - 20 мкг/мл p24) и инкубировали в течение 4 ч при 37°C, 5% CO₂ и влажности 90%. VSV-G/pNLG1-P2A-AEnv пред-

ставляет собой вирус псевдотипа VSV-G, полученный из вируса pNL43 со вставкой egfp на 5'-конце nef, и экспрессией eGFP, управляемой нормальными сплайсированными транскриптами РНК. Вирус содержит Vif, усеченный на 50 аминокислот из-за делеции одного нуклеотида, вызывающего сдвиг рамки считывания, и не экспрессирует Nef из-за стоп-кодона после gfp. В этом вирусе Env не экспрессируется из-за сдвига рамки считывания, что приводит к появлению нескольких стоп-кодонов. Инфицированные клетки затем 3 раза промывали в полной среде с добавкой 10 Ед/мл IL-2 путем центрифугирования при 200g в течение 3 мин при 22°C. Клетки повторно суспендировали из расчета 5×10^6 клеток/мл в полной среде с добавкой 10 Ед/мл IL-2, и их инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 90% влажности. Для обработки инфицированных PBMC соединениями по изобретению клетки разводили до концентрации 4×10^5 клеток/мл в среде RPMI 1640 с добавкой L-глутамин, 5,0% нормальной человеческой сыворотки (NHS), 100 ед/мл пенициллин-стрептомицин и IL-2 (10 Ед/мл). В каждую лунку 384-луночных планшетов с покрытием из поли-D-лизина помещали 20000 клеток, где в каждой обрабатываемой лунке присутствовало соединение по изобретению и DMSO при конечной концентрации <0,5%. Испытания соединений проводили путем 10-точечного 3-кратного титрования. Планшеты анализировали ридере Ascent EX3 с использованием лазера Blue Laser 488 nm, и у GFP-позитивных объектов оценивали величину потери GFP, отражающее гибель инфицированных клеток. Кривые титрования и значения EC₅₀ рассчитывали с использованием четырехпараметрической логистической аппроксимации. Результаты представлены в табл. 22.

Таблица 22

Прим. No.	TACK EC ₅₀ (нМ)	Прим. No.	TACK EC ₅₀ (нМ)	Прим. No.	TACK EC ₅₀ (нМ)	Прим. No.	TACK EC ₅₀ (нМ)
1	431,0	26	413,0	51	394,8	76	498,0
2	411,4	27	450,7	52	456,0	77	409,4
3	416,9	28	208,4	53	391,5	78	155,9
4	411,5	29	312,0	54	212,9	79	459,8
5	186,8	30	205,7	55	276,0	80	340,0
6	201,2	31	396,8	56	161,4	81	156,3
7	353,3	32	170,8	57	493,3	82	530,9
8	251,7	33	208,1	58	252,1	83	251,8
9	287,0	34	474,0	59	134,6	84	291,0
10	146,2	35	350,8	60	227,9	85	440,7
11	267,0	36	72,3	61	485,2	86	472,8
12	199,5	37	114,1	62	406,3	87	217,5
13	395,0	38	480,6	63	276,5	88	397,1
14	343,0	39	265,1	64	162,0	89	433,7
15	244,7	40	198,4	65	382,3	90	489,1
16	199,4	41	363,1	66	262,5	91	325,3
17	282,4	42	307,8	67	174,4	92	283,6
18	128,6	43	437,7	68	477,9	93	172,0
19	315,3	44	333,3	69	340,5	94	491,9
20	364,9	45	257,2	70	202,6	95	179,2
21	131,8	46	303,3	71	148,6	96	366,6
22	181,0	47	393,9	72	377,2	97	182,4
23	428,7	48	341,8	73	450,0	98	183,0
24	338,8	49	277,8	74	483,8		
25	353,2	50	249,6	75	208,6		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое выбрано из группы, состоящей из:

5-(дифторметил)-2-метокси-3-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-(дифторметил)-5-((1-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
2,5-дихлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2,6-диметил-4-оксо-4,5-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метилбензонитрил;
3-бром-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(дифторметил)-2-метоксибензонитрил;
5-(дифторметил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил;
4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил;

3-хлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3,5-дихлор-4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,4,5-трифторбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-фторбензонитрил;
4-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-гидрокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3-метил-5-(триформетил)бензонитрил;
3-циклопропил-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3-(диформетил)-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
2-хлор-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)бензонитрил;
5-хлор-3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метил-6-оксо-2-((пиримидин-2-илокси)метил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((4-метил-6-оксо-2-((пиримидин-2-илокси)метил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил;
3-((4-бром-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил;

2-амино-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
(S)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
(R)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
(S)-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
(R)-5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
(S)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
(R)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил ;
(S)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил;
(R)-5-(диформетил)-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метоксибензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил;

3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил;
3-((4-(1,1-дифторэтил)-1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-этил-2-фторбензонитрил;
5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((2-(3-гидроксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(диформетил)-2-метил-3-((1-((2-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((2-(гидроксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((2-(3-гидроксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
4-((1-((2-(3-гидроксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((2-(метоксиметил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(диформетил)-2-метил-3-((1-((4-метил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;

5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(3-метоксипропил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
метил-3-(5-((5-(5-хлор-3-циано-2-фторфенокси)-6-оксо-4-(перфторэтил)пиримидин-1(6Н)-ил)метил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропаноат;
3-((1-((2-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1,1-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-хлор-2-фторбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил;
3-((1-((4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(триформетил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((4-этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
2-((1-((4-циклопропил-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(диформетил)-2-метилбензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((4-этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((4-(фторметил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((4-(диформетил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;

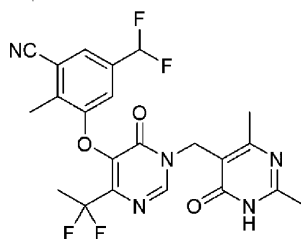
[illegible]

5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
5-бром-2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-(диформетил)-3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил;
3-(диформетил)-5-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
3-бром-5-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
3-((1-((4-метокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
5-бром-2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(триформетил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(триформетил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2,5-диметилбензонитрил;
5-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(триформетил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фторбензонитрил;
3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-фтор-5-метилбензонитрил;
2-хлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-(триформетил)бензонитрил;
3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(перфторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрил;
3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрил;
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, представляющее собой:

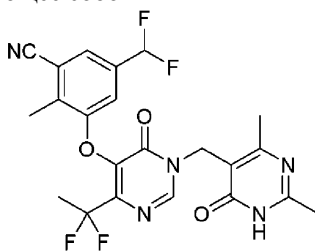
(3,5-дихлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрили его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры;
(3-хлор-4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-5-метилбензонитрили его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры;
2,5-дихлор-3-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)бензонитрили его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры;
4-((1-((2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-4-(1-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил и его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры;
5-хлор-2-фтор-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-2-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,2-дигидропиримидин-3-ил)окси)бензонитрил и его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры; и
5-(дифторметил)-3-((1-((2-(1-гидроксиэтил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метил)-6-оксо-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-2-метилбензонитрил и его (<i>S</i>) и (<i>R</i>) стереоизомеры;
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, представляющее собой

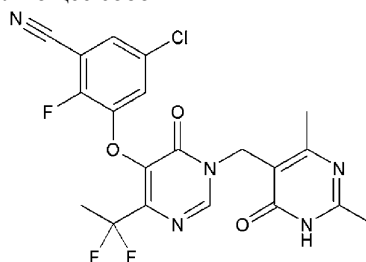


или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, представляющее собой

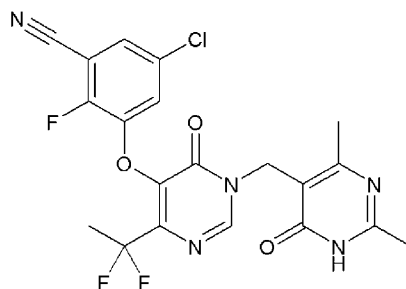


5. Соединение по п.1, представляющее собой

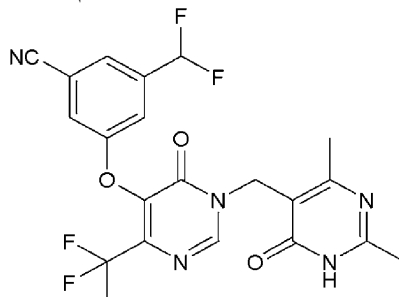


или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.5, представляющее собой

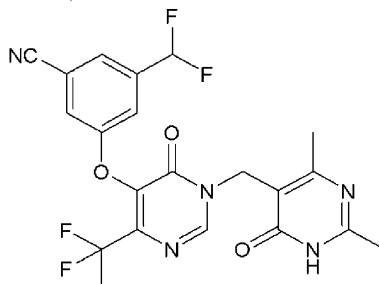


7. Соединение по п.1, представляющее собой

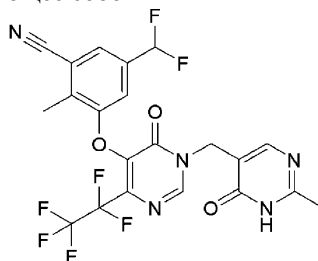


или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.7, представляющее собой

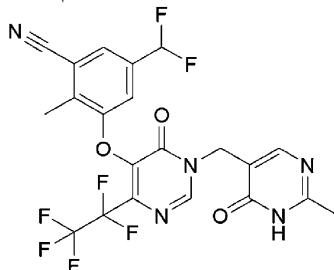


9. Соединение по п.1, представляющее собой

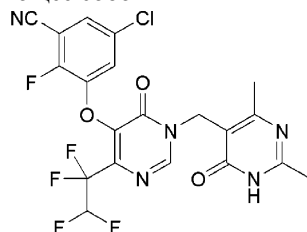


или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, представляющее собой

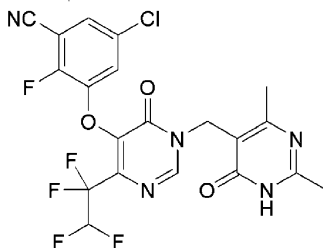


11. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.11, представляющее собой



13. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-3, 5, 7, 9 или 11, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп.4, 6, 8, 10 или 12, и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Способ лечения или профилактики инфекции, вызванной ВИЧ, или лечения, профилактики или задержки начала прогрессирования СПИДа или СПИД-ассоциированного комплекса (ARC) у человека, нуждающегося в этом, который включает введение человеку эффективного количества соединения по любому из пп.1-3, 5, 7, 9 или 11, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп.4, 6, 8, 10 или 12.

15. Способ индукции димеризации GAG-POL в ВИЧ-инфицированных клетках человека, нуждающегося в этом, который включает введение человеку эффективного количества соединения по любому из пп.1-3, 5, 7, 9 или 11, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп.4, 6, 8, 10 или 12.

16. Способ селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности в отношении к не инфицированным ВИЧ клеткам у человека, который включает введение человеку эффективного количества соединения по любому из пп.1-3, 5, 7, 9 или 11, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп.4, 6, 8, 10 или 12.

17. Способ по любому из пп.14-16, дополнительно включающий введение человеку эффективного количества одного или нескольких дополнительных совместимых противовирусных агентов, действующих против ВИЧ, выбранных из нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов транслокации обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ и ингибиторов последующего присоединения.

18. Способ усиления подавления виремии ВИЧ у человека, где виремия подавляется за счет введения из одного или нескольких совместимых противовирусных агентов, действующих против ВИЧ, который включает дополнительно введение человеку эффективное количества соединения по любому из пп.1-3, 5, 7, 9 или 11, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп.4, 6, 8, 10 или 12.

19. Применение соединения по любому из пп.1-3, 5, 7, 9 или 11, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп.4, 6, 8, 10 или 12, для лечения или профилактики инфекции ВИЧ, или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC у человека.

20. Применение соединения по любому из пп.1-3, 5, 7, 9 или 11, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп.4, 6, 8, 10 или 12, для селективного уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток, экспрессирующих GAG-POL, без сопутствующей цитотоксичности по отношению к не инфицированным ВИЧ клеткам у человека.

21. Применение соединения по любому из пп.1-3, 5, 7, 9 или 11, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп.4, 6, 8, 10 или 12 для усиления подавления виремии ВИЧ у человека, где виремия подавляется одним или несколькими совместимыми противовирусными агентами, действующими против ВИЧ.

22. Способ по любому из пп.14, 15, 16 или 18, где ВИЧ представляет собой ВИЧ-1.

23. Применение по любому из пп.19, 20 или 21, где ВИЧ представляет собой ВИЧ-1.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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