

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293284 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.08

(22) Дата подачи заявки
2014.06.19

(51) Int. Cl. *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 239/545 (2006.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРИМИДИНДИОНА

(31) 61/838,088; 61/939,655; 61/981,366

(32) 2013.06.21; 2014.02.13; 2014.04.18

(33) US

(62) 201891009; 2014.06.19

(71) Заявитель:
МИОКАРДИА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предусмотрены новые соединения пиримидиндиона и их фармацевтически приемлемые соли, пригодные для лечения гипертрофической кардиомиопатии (НСМ) и состояний, ассоциированных с гипертрофией левого желудочка или диастолической дисфункцией. Описан синтез и характеристика соединений и их фармацевтически приемлемых солей, а также способы лечения НСМ и других форм заболеваний сердца.

A1

202293284

202293284

A1

СОЕДИНЕНИЯ ПИРИМИДИДИОНА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка представляет собой заявку, которая испрашивает приоритет согласно 35 U.S.C. 119(e) в соответствии с предварительной заявкой США № 61/838088, поданной 21 июня 2013 года, и предварительной заявкой США № 61/939655, поданной 13 февраля 2014 года, и предварительной заявкой США № 61/981366, поданной 18 апреля 2014 года, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

УТВЕРЖДЕНИЕ В ОТНОШЕНИИ ПРАВ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, СОЗДАННЫЕ В РАМКАХ

ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ, ФИНАНСИРУЕМЫХ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА

[0002] НЕ ПРИМЕНИМО

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Генетическая (наследственная) гипертрофическая кардиомиопатия (НСМ) включает группу высокопенетрантных, моногенных, аутосомно-доминантных заболеваний миокарда. Причиной НСМ является одна или несколько из более 1000 известных точечных мутаций в любом из генов структурных белков, способствующих образованию функциональной единицы миокарда, саркомера. Приблизительно у 1 из 500 человек общей совокупности населения встречается гипертрофия левого желудочка, которая не объясняется другими известными причинами (например, гипертонзией или пороком клапана), и, как продемонстрировано, у многих из них имеется НСМ при исключении других наследственных (например, лизосомной болезни накопления), метаболических или инфильтративных причин.

[0004] Мутации генов белков саркомера, которые приводят к НСМ, являются высокопенетрантными, но наблюдается широкая вариабельность клинической степени тяжести и течения болезни. Некоторые генотипы ассоциированы с более злокачественным течением болезни, но наблюдаются значительные различия между и даже внутри семей, несущих одну и ту же мутацию. Также были отмечены половые различия, при этом у пациентов-мужчин, как правило, наблюдается более серьезное поражение, чем у пациентов-

женщин. Как сообщается, несмотря на то, что у многих пациентов с HCM проявляются минимальные симптомы или они отсутствуют в течение длительных периодов времени, HCM является прогрессирующим заболеванием со значительной кумулятивной нагрузкой, связанной с тяжестью заболевания. Преобладают симптомы непереносимости физической нагрузки, и при этом они могут усугубляться упражнениями и другими движениями, повышающими частоту сердечных сокращений и/или снижающими преднагрузку. Как и в случае многих других расстройств, симптомы проявляют тенденцию к ухудшению с возрастом. Определенно, наиболее распространенным клиническим проявлением у пациентов с HCM является одышка при физической нагрузке, которая ограничивает их деятельность и может быть истощающей.

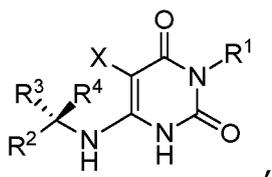
[0005] У пациентов с HCM часто проявляются симптомы при отсутствии задокументированных нарушений гемодинамики, таких как сужение выходного отдела левого желудочка (с или без митральной недостаточности). Симптомы одышки при физической нагрузке у пациентов могут резко ухудшаться в случае развития фибрилляции предсердий, часто встречающегося осложнения при HCM, которое может вызвать острый отек легких, что увеличивает риск возникновения системного артериального тромбоэмболического заболевания, в том числе инсульта. Другие неблагоприятные явления, ассоциированные с HCM, включают непереносимость гиповолемии и гиперволемии и обморок. Сопутствующая ишемическая болезнь сердца может привести к более высокому риску возникновения острого коронарного синдрома, чем у пациентов без HCM. Внезапная сердечная смерть (SCD) пациентов с HCM является одновременно и редкой, и сложно прогнозируемой, но является основной причиной нетравматической смерти молодых людей. Для переживших SCD имплантация ICD является стандартной практикой, и при этом для других пациентов с HCM применяют определение профиля риска, который, несмотря на его неточность, используется для выявления тех, для кого имплантация ICD считается целесообразной в качестве первичной профилактики.

[0006] Лекарственная терапия при HCM ограничена лечением симптомов и не устраняет основную первопричину заболевания -

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном аспекте предусмотрено соединение с формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления в вышеприведенной формуле R¹ представляет собой структурный элемент, выбранный из C₁-C₈-алкила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₄-алкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, фенил-C₁-C₄-алкила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероарил-C₁-C₄-алкила, при этом каждый R¹ является необязательно замещенным 1-3 R^a; R² представляет собой структурный элемент, выбранный из фенила, фенил-C₁-C₄-алкила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного

гетероарил-С₁-С₄-алкила, при этом каждый R² является необязательно замещенным 1-5 R^b; R³ представляет собой структурный элемент, выбранный из С₁-С₄-алкила, С₃-С₄-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, при этом каждый R³ является необязательно замещенным 1-3 R^c; R⁴ представляет собой H; X представляет собой структурный элемент, выбранный из H и галогена, и в некоторых вариантах осуществления X выбран из H и F. Каждый R^a, если присутствует, независимо выбран из галогена, CN, гидроксила, С₁-С₄-алкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкокси, фенила, фенил-С₁-С₄-алкила, фенил-С₁-С₄-алкокси, фенокси, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2} и -CONR^{a1}R^{a2}, при этом каждый R^{a1} и R^{a2} является независимо выбранным из H, С₁-С₄-алкила и фенила, или необязательно R^{a1} и R^{a2}, если присоединены к атому азота, объединены с образованием 4-6-членного кольца. Аналогичным образом, каждый R^b, если присутствует, является независимо выбранным из галогена, CN, гидроксила, С₁-С₄-алкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкокси, фенокси, фенил-С₁-С₄-алкокси, метилендиокси, дифторметилендиокси, -COR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, -SO₂NR^{b1}R^{b2}, CONR^{b1}R^{b2}, NR^{b1}R^{b2}, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо, при этом каждый из R^{b1} и R^{b2} является независимо выбранным из H и С₁-С₄-алкила, или необязательно R^{b1} и R^{b2}, если присоединены к атому азота, объединены с образованием 4-6-членного кольца; и при этом каждый R^c, если присутствует, является независимо выбранным из галогена, гидроксила и С₁-С₂-алкокси.

[0008] В другом аспекте предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0009] В другом аспекте предусмотрен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или расстройства сердечно-сосудистой системы с одним или несколькими патофизиологическими признаками, ассоциированными с HCM. Способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0010] На **фигуре 1** приведен схематический путь синтеза описанных в настоящем документе соединений или фармацевтически приемлемых солей (фигура 1А) и путь получения хиральных аминов (фигура 1В).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Общее

[0011] Было обнаружено, что ряд соединений пиримидиндиона и их фармацевтически приемлемых солей снижают чрезмерную сократительную способность при состояниях гиперсокращения и/или способствуют кардиальному расслаблению сердца с диастолической дисфункцией посредством стабилизации конформации кардиального бета-миозина после гидролиза АТР, но до прочного связывания с актиновым филаментом и высвобождения фосфата, что таким образом снижает относительное число молекул миозина, доступных для участия в фазе "эффективного удара" цикла мышечного сокращения. Таким образом, данные соединения могут улучшать эластичность сердца, уменьшать динамическое и/или статическое сужение выходного отдела левого желудочка, улучшать расслабление левого желудочка во время диастолы, снижать диастолическое давление (при наполнении) левого желудочка, снижать функциональную митральную недостаточность и/или снижать заклинивающее давление в левом предсердии и легочных капиллярах у пациентов с НСМ, что помогает преодолевать истощающую одышку при физической нагрузке и/или симптомы, относящиеся к сужению выходного отдела левого желудочка (предобморочное состояние и обморок), которые часто сопровождают заболевание. Данные соединения также можно применять для лечения других расстройств сердечно-сосудистой системы.

II. Определения

[0012] В контексте настоящего документа термин "алкил" означает неразветвленный или разветвленный, насыщенный алифатический радикал с указанным количеством атомов углерода. Алкил может включать любое количество атомов углерода, как например C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆,

C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_{4-5} , C_{4-6} и C_{5-6} . Например, C_{1-6} -алкил включает, но без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил и т.д. Алкил может относиться к алкильным группам с 20 атомами углерода, таким как, но без ограничения, гептил, октил, нонил, децил и т.д. Если не указано иное, алкильные группы являются незамещенными. "Замещенная алкильная" группа может быть замещена одним или несколькими фрагментами, выбранными из галогена, гидроксигруппы, амино, алкиламино, нитро, циано и алкокси.

[0013] В контексте настоящего документа термин "циклоалкил" означает насыщенную или частично ненасыщенную, моноциклическую, конденсированную бициклическую или мостиковую полициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 12 атомов кольца, или указанное число атомов. Циклоалкил может включать любое количество атомов углерода, как например C_{3-6} , C_{4-6} , C_{5-6} , C_{3-8} , C_{4-8} , C_{5-8} и C_{6-8} . Насыщенные моноциклические циклоалкильные кольца включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклооктил. Насыщенные бициклические и полициклические циклоалкильные кольца включают, например, норборнан, [2.2.2] бициклооктан, декагидронафталин и адамантан. Циклоалкильные группы также могут быть частично ненасыщенными, с одной или несколькими двойными связями в кольце. Типичные циклоалкильные группы, которые являются частично ненасыщенными, включают, но без ограничения, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогексадиен (1,3- и 1,4-изомеры), циклогептен, циклогептадиен, циклооктен, циклооктадиен (1,3-, 1,4- и 1,5-изомеры), норборнен и норборнадиен. Если не указано иное, циклоалкильные группы являются незамещенными. "Замещенная циклоалкильная" группа может быть замещенной одним или несколькими фрагментами, выбранными из галогена, гидроксигруппы, амино, алкиламино, нитро, циано и алкокси.

[0014] В контексте настоящего документа термин "гетероциклоалкил" означает насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 12 структурных элементов кольца и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S. Дополнительные гетероатомы

включают, но без ограничения, В, Al, Si и Р, которые также могут присутствовать в гетероциклоалкильной группе. Гетероатомы могут быть окислены с образованием фрагментов, таких как, но без ограничения, $-S(O)-$ и $-S(O)_2-$. Гетероциклоалкильные группы могут включать любое количество атомов кольца, как например, 3-6, 4-6, 5-6 или 4-7 структурных элементов кольца. Любое подходящее количество гетероатомов может быть включено в гетероциклоалкильные группы, как например, 1, 2, 3, или 4, или 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4 или 3-4. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но без ограничения, азиридин, азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, азокан, хинуклидин, пиразолидин, имидазолидин, пиперазин (1,2-, 1,3- и 1,4-изомеры), оксиран, оксетан, тетрагидрофуран, оксан (тетрагидропиран), оксепан, тиран, тиетан, тиолан (тетрагидротиофен), тиан (тетрагидротиопиран), оксазолидин, изооксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, диоксолан, дитиолан, морфолин, тиоморфолин, диоксан или дитиан. Гетероциклоалкильные группы являются незамещенными, но в некоторых вариантах осуществления могут быть описаны как замещенные. "Замещенные гетероциклоалкильные" группы могут быть замещены одним или несколькими фрагментами, выбранными из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламино, нитро, циано и алкокси.

[0015] В контексте настоящего документа термин "гетероарил" означает моноциклическую или конденсированную бициклическую или трициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую 5-16 атомов кольца, где 1-5 атомов кольца представляют собой гетероатом, такой как N, O или S. Дополнительные гетероатомы включают, но без ограничения, В, Al, Si и Р, которые также могут присутствовать в гетероарильной группе. Гетероатомы могут быть окислены с образованием фрагментов, таких как, но без ограничения, $-S(O)-$ и $-S(O)_2-$. Гетероарильные группы могут включать любое количество атомов кольца, как например, 5-6, 5-8, 6-8, 5-9, 5-10, 5-11 или 5-12 структурных элементов кольца. Любое подходящее количество гетероатомов может быть включено в гетероарильные группы, как например, 1, 2, 3, 4, или 5, или 1-2,

1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4 или 3-5. Гетероарильные группы могут иметь 5-8 структурных элементов кольца и 1-4 гетероатома, или 5-8 структурных элементов кольца и 1-3 гетероатома, или 5-6 структурных элементов кольца и 1-4 гетероатома, или 5-6 структурных элементов кольца и 1-3 гетероатома. Примеры гетероарильных групп включают, но без ограничения, пиррол, пиридин, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, пиазин, пиримидин, пиридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- и 1,3,5-изомеры), тиофен, фуран, тиазол, изотиазол, оксазол и изооксазол. Гетероарильные группы являются незамещенными, но в некоторых вариантах осуществления могут быть описаны как замещенные. "Замещенные гетероарильные" группы могут быть замещены одним или несколькими фрагментами, выбранными из галогена, гидроксид, амина, алкиламина, нитро, циано и алкокси.

[0016] В контексте настоящего документа термин "алкокси" означает алкильную группу с атомом кислорода, который связывает алкильную группу с точкой присоединения: т.е. алкил-O-. Что касается алкильной части, алкокси-группы могут иметь любое подходящее количество атомов углерода, как например, C₁₋₆ или C₁₋₄. Алкокси-группы включают, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 2-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси и т.д. Алкокси-группы являются незамещенными, но в некоторых вариантах осуществления могут быть описаны как замещенные. "Замещенные алкоксильные" группы могут быть замещены одним или несколькими фрагментами, выбранными из галогена, гидроксид, амина, алкиламина, нитро, циано и алкокси.

[0017] В контексте настоящего документа термины "галоген" и "галоид" означают фтор, хлор, бром и йод.

[0018] В контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемый" означает вещество, совместимое с соединением или солью, описанными в настоящем документе, а также с другими ингредиентами, с которыми составляют соединение. Кроме того, фармацевтически приемлемое вещество не является вредным для пациента, получающего вещество.

[0019] В контексте настоящего документа термин "соль" означает соль кислоты или основания соединения, описанного в настоящем документе. Фармацевтически приемлемые соли можно получать, например, из неорганических кислот (соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и т.п.), органических кислот (уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и т.п) и ионов четвертичного аммония. Понятно, что фармацевтически приемлемые соли нетоксичны. Дополнительную информацию по фармацевтически приемлемым солям можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Нейтральная форма соединения может быть восстановлена путем взаимодействия соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным образом.

[0020] В контексте настоящего документа термин "фармацевтическая композиция" означает продукт, содержащий соединение или фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, наполнитель, определенный в настоящем документе, и другие необязательные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, прямо или косвенно образующийся в результате объединения определенных ингредиентов в определенных количествах.

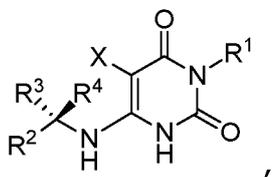
[0021] В контексте настоящего документа термин "наполнитель" означает вещество, способствующее введению активного средства субъекту. Фармацевтические наполнители включают, но без ограничения, связывающие вещества, заполняющие вещества, разрыхлители, скользящие вещества, вещества для формирования оболочки, подсластители, ароматизаторы и красители. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что можно использовать другие наполнители.

[0022] В контексте настоящего документа термины "лечить," "лечение" и "проведение лечения" означают любые признаки успешного лечения или уменьшения патологии, повреждения, состояния или симптома, связанного с гипертрофической кардиомиопатией, в том

числе любые объективные и субъективные параметры, такие как смягчение; ремиссия; ослабление симптомов; обеспечение лучшей переносимости пациентом патологии, повреждения, состояния или симптома; снижение частоты или продолжительности патологии, повреждения, состояния или симптома; или, в некоторых ситуациях, предупреждение возникновения патологии, повреждения, состояния или симптома. Такое лечение или уменьшение может быть основано на любом объективном или субъективном параметре; в том числе, например, результате клинического обследования.

III. Соединения и их фармацевтически приемлемые соли.

[0023] В одном аспекте предусмотрено соединение с формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В вышеприведенной формуле R^1 представляет собой структурный элемент, выбранный из C_1 - C_8 -алкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, фенил- C_1 - C_4 -алкила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероарил- C_1 - C_4 -алкила, при этом каждый R^1 является необязательно замещенным 1-3 R^a ; R^2 представляет собой структурный элемент, выбранный из фенила, фенил- C_1 - C_4 -алкила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероарил- C_1 - C_4 -алкила, при этом каждый R^2 является необязательно замещенным 1-5 R^b ; R^3 представляет собой структурный элемент, выбранный из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, и 4-7-членного гетероциклоалкила, при этом каждый R^3 является необязательно замещенным 1-3 R^c ; R^4 представляет собой H; X представляет собой структурный элемент, выбранный из H и галогена, и в выбранных вариантах осуществления выбран из H и F. Каждый R^a , если присутствует, независимо выбран из галогена, CN, гидроксила, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, фенила, фенил- C_1 - C_4 -алкила, фенил- C_1 - C_4 -алкокси, фенокси, $-COR^{a1}$, $-CO_2R^{a1}$, $-SO_2R^{a1}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ и $-CONR^{a1}R^{a2}$, при этом каждый R^{a1} и R^{a2} является независимо выбранным из H, C_1 - C_4 -алкила и фенила, или необязательно R^{a1} и R^{a2} , если присоединены к атому

азота, объединены с образованием 4-6-членного кольца. Аналогичным образом, каждый R^b , если присутствует, является независимо выбранным из галогена, CN, гидроксила, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, фенокси, фенил- C_1 - C_4 -алкокси, метилендиокси, дифторметилендиокси, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$, $CONR^{b1}R^{b2}$, $NR^{b1}R^{b2}$, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо, при этом каждый из R^{b1} и R^{b2} является независимо выбранным из H и C_1 - C_4 -алкила, или необязательно R^{b1} и R^{b2} , если присоединены к атому азота, объединены с образованием 4-6-членного кольца; и при этом каждый R^c , если присутствует, является независимо выбранным из галогена, гидроксила и C_1 - C_2 -алкокси.

[0025] В некоторых вариантах осуществления R^1 является выбранным из C_1 - C_8 -алкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила или 5-6-членного гетероарила, где каждый R^1 является необязательно замещенным 1-3 R^a . R^2 представляет собой фенил, который является необязательно замещенным 1-5 R^b . R^3 является выбранным из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила или 4-7-членного гетероциклоалкила, где каждый R^3 является необязательно замещенным 1-2 R^c . R^4 представляет собой H, и X представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления каждый R^a , если присутствует, независимо является галогеном, CN, C_1 - C_4 -алкилом, C_1 - C_4 -алкокси, $-COR^{a1}$, $-CO_2R^{a1}$, $-SO_2R^{a1}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ или $-CONR^{a1}R^{a2}$, где каждый из R^{a1} и R^{a2} независимо является H или C_1 - C_4 -алкилом. В качестве альтернативы, R^{a1} и R^{a2} , если присоединены к атому азота, необязательно объединены с образованием 4-6-членного кольца. Каждый R^b , если присутствует, независимо является галогеном, CN, C_1 - C_4 -алкилом, C_1 - C_4 -алкокси, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$, $CONR^{b1}R^{b2}$, $NR^{b1}R^{b2}$, 5-6-членным гетероарилом или 5-6-членным гетероциклилом, необязательно замещенным оксо, где каждый R^{b1} и R^{b2} независимо является H или C_1 - C_4 -алкилом. В качестве альтернативы, R^{b1} и R^{b2} , если присоединены к атому азота, необязательно объединены с образованием 4-6-членного кольца. Каждый R^c , если присутствует, независимо является галогеном или C_1 - C_2 -алкокси.

[0026] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой H.

[0027] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый R^1 является необязательно замещенным 1-2 R^a .

[0028] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый R^1 является необязательно замещенным 1-3 R^a .

[0029] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил.

[0030] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1-2 R^a , выбранным из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, $-COR^{a1}$, $-CO_2R^{a1}$, $-SO_2R^{a1}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ и $-CONR^{a1}R^{a2}$, где каждый R^{a1} и R^{a2} независимо является H или C_1 - C_4 -алкилом.

[0031] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил, изопропил, изобутил, 1-метоксипропан-2-ил, циклопентил, циклогексил, 4-тетрагидропиранил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, 1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ил, 4,4-дифторциклогексил, фенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 3-изооксазолил, 5-изооксазолил или 1-метил-3-пиразолил.

[0032] В некоторых вариантах осуществления R^2 является необязательно замещенным 1-2 R^b .

[0033] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, 3-метилфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 2,5-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 3-(3-оксазолидин-2-онил)фенил, 3-(2-метил-1-имидазил)фенил, 3-(1-пиразолил)фенил или 3-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил.

[0034] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксиалкил или C_3 - C_4 -циклоалкил.

[0035] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, этил, пропил, циклопропил, циклобутил или 2-метоксиметил.

[0036] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил.

[0037] Соединения или фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, могут иметь любые сочетания R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^{a1} , R^{a2} , R^b , R^{b1} , R^{b2} , R^c и групп X, перечисленных выше. Выбранные варианты осуществления, перечисленные, например, для R^2 , можно сочетать с любыми выбранными вариантами осуществления, перечисленными для R^1 , которые, в свою очередь, можно сочетать с любыми вариантами осуществления, перечисленными для R^3 .

[0038] В некоторых вариантах осуществления, например, R^1 представляет собой C_3 - C_8 -алкил; R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, который является необязательно замещенным C_1 - C_4 -алкилом, $-CO_2R^{a1}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ или $-SO_2R^{a1}$; R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил. Еще в других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или фенил, R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил.

[0039] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -алкил; R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и R^2 представляет собой фенил. Еще в других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, который является необязательно замещенным C_1 - C_4 -алкилом, $-CO_2R^{a1}$ или $-SO_2R^{a1}$; R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и R^2 представляет собой фенил. Еще в других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или фенил; R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и R^2 представляет собой фенил.

[0040] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -алкил; R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 1-2 C_1 - C_4 -алкокси или галогенами. Еще в других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, который является

необязательно замещенным C_1 - C_4 -алкилом, $-CO_2R^{a1}$ или $-SO_2R^{a1}$; R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 1-2 C_1 - C_4 -алкокси или галогенами. Еще в других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или фенил; R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 1-2 C_1 - C_4 -алкокси или галогенами.

[0041] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -алкил; R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 1-2 C_1 - C_4 -алкокси или галогенами. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, который является необязательно замещенным C_1 - C_4 -алкилом, $-CO_2R^{a1}$ или $-SO_2R^{a1}$; R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 1-2 C_1 - C_4 -алкокси или галогенами. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или фенил; R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 1-2 C_1 - C_4 -алкокси или галогенами.

[0042] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -алкил; R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 5-6-членным гетероарилом или 5-6-членным гетероциклилом, необязательно замещенным оксо. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, который является необязательно замещенным C_1 - C_4 -алкилом, $-CO_2R^{a1}$ или $-SO_2R^{a1}$; R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 5-6-членным гетероарилом или 5-6-членным гетероциклилом, необязательно замещенным оксо. **[0042]** В других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или фенил, R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 5-6-

членным гетероарилом или 5-6-членным гетероциклилом, необязательно замещенным оксо.

[0043] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -алкил; R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 5-6-членным гетероарилом или 5-6-членным гетероциклилом, необязательно замещенным оксо. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, который является необязательно замещенным C_1 - C_4 -алкилом, $-CO_2R^{a1}$ или $-SO_2R^{a1}$; R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 5-6-членным гетероарилом или 5-6-членным гетероциклилом, необязательно замещенным оксо. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или фенил; R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный 5-6-членным гетероарилом или 5-6-членным гетероциклилом, необязательно замещенным оксо.

[0044] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -алкил; R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный CN, C_1 - C_4 -алкилом, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$, $CONR^{b1}R^{b2}$ или $NR^{b1}R^{b2}$. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, который является необязательно замещенным C_1 - C_4 -алкилом, $-CO_2R^{a1}$ или $-SO_2R^{a1}$; R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный CN, C_1 - C_4 -алкилом, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $CONR^{b1}R^{b2}$ или $NR^{b1}R^{b2}$. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или фенил; R^3 представляет собой C_3 - C_4 -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный CN, C_1 - C_4 -алкилом, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $CONR^{b1}R^{b2}$ или $NR^{b1}R^{b2}$.

[0045] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_8 -алкил; R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и R^2 представляет собой фенил, замещенный CN, C_1 - C_4 -алкилом, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $CONR^{b1}R^{b2}$ или $NR^{b1}R^{b2}$. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил

или 5-6-членный гетероарил, который является необязательно замещенным C₁-C₄-алкилом, -CO₂R^{a1} или -SO₂R^{a1}; R³ представляет собой C₁-C₄-алкил; и R² представляет собой фенил, замещенный CN, C₁-C₄-алкилом, -COR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, CONR^{b1}R^{b2} или NR^{b1}R^{b2}. В других вариантах осуществления R¹ представляет собой C₃-C₈-циклоалкил или фенил; R³ представляет собой C₁-C₄-алкил; и R² представляет собой фенил, замещенный CN, C₁-C₄-алкилом, -COR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, CONR^{b1}R^{b2}, NR^{b1}R^{b2} или -CONR^{a1}R^{a2}.

[0046] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой изопропил; R² является необязательно замещенным 1-2 R^b; и R³ представляет собой метил.

[0047] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1-2 R^a, выбранным из C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2} и -CONR^{a1}R^{a2}, где каждый из R^{a1} и R^{a2} может независимо представлять собой H или C₁-C₄-алкил; R² является необязательно замещенным 1-2 R^b; и R³ представляет собой метил.

[0048] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, при этом каждый R¹ является необязательно замещенным 1-3 R^a; R² является необязательно замещенным 1-2 R^b; и R³ представляет собой метил.

[0049] X может представлять собой H в любом из вариантов осуществления, изложенных выше. В других вариантах осуществления X может представлять собой F в любом из вариантов осуществления, изложенных выше. Более того, специалисту в данной области техники будет понятно, что предусмотренные в настоящем документе соединения с установленной стереохимией (обозначены как R или S, или при помощи обозначений в виде пунктирной или клиновидной связи) преимущественно не будут содержать другие изомеры (например, по меньшей мере 80%, 90%, 95%, вплоть до 100% не содержат другие изомеры).

[0050] В некоторых вариантах осуществления соединение является выбранным из

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

(S) -5-фтор-3-изопропил-6- ((1-фенилэтил) амино) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -5-бром-3-изопропил-6- ((1-фенилэтил) амино) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -6- ((1-(3-хлорфенил) этил) амино) -5-фтор-3-изопропилпиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -6- ((1-(3, 5-дифторфенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -6- ((циклопропил (фенил) метил) амино) -3-изопропилпиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -6- ((циклопропил (3-метоксифенил) метил) амино) -3-изопропилпиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -6- ((циклобутил (фенил) метил) амино) -3-изопропилпиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -6- ((1-(3-фторфенил) этил) амино) -3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -6- ((1-(3-метоксифенил) этил) амино) -3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

6- ((S) -1-фенилэтил) амино) -3- (тетрагидрофуран-3-ил) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -3- (1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил) -6- ((1-фенилэтил) амино) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

метил (S) -4- (2, 6-диоксо-4- ((1-фенилэтил) амино) -3, 6-дигидропиримидин-1 (2Н) -ил) пиперидин-1-карбоксилата;

3- ((R) -втор-бутил) -6- ((S) -1-(3-метоксифенил) этил) амино) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -6- ((1-фенилэтил) амино) -3- (пиридин-3-ил) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -3- (изооксазол-3-ил) -6- ((1-фенилэтил) амино) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -6- ((1-(3-(1Н-пиразол-1-ил) фенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -3-изопропил-6- ((1-(3-метоксифенил) этил) амино) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

(S) -3-изопропил-6- ((1-(2-метоксифенил) этил) амино) пиримидин-2, 4 (1Н, 3Н) -диона;

- (S) -3-изопропил-6- ((1-фенилпропил) амино) пиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -3-изопропил-5-метил-6- ((1-фенилэтил) амино) пиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -6- ((1-(2-фторфенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -6- ((1-(3-фторфенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -6- ((1-(3-хлорфенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -6- ((1-(4-фторфенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -5-фтор-3-изопропил-6- ((1-фенилпропил) амино) пиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -5-фтор-6- ((1-(3-фторфенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -5-фтор-3-изопропил-6- ((1-(3-метоксифенил) этил) амино) пиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -6- ((1-(2,5-дифторфенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -6- ((1-(3-бромфенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -3-этил-6- ((1-фенилпропил) амино) пиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -3-циклопропил-6- ((1-фенилэтил) амино) пиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -6- ((1-фенилэтил) амино) -3- (пиридин-2-ил) пиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -3- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) -6- ((1-фенилэтил) амино) пиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -3- (изооксазол-5-ил) -6- ((1-фенилэтил) амино) пиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -6- ((1-(3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил) фенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;
- (S) -3-изопропил-6- ((1-(3-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил) фенил) этил) амино) пиримидин-2,4 (1Н, 3Н) -диона;

(S)-3-изопропил-6-((1-(3-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-циклогексил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-фенил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-этил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-метил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-6-((1-фенилэтил)амино)-3-пропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-(3,5-дифторфенил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-изопропил-6-((1-(m-толил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-6-((1-(4-фторфенил)пропан-2-ил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(R)-3-изопропил-6-((2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

3-((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)-6-((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

3-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-6-((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-изопропил-6-((1-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-2-(1-((1-изопропил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ил)амино)этил)бензонитрила;

(S)-3-бензил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-(2,6-дифторфенил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-6-((1-(2,6-дифторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-изопропил-6-((1-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -6- ((1-(4-(бензилокси)фенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -6- ((1-(4-гидроксифенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(R) -6- ((2-(бензилокси)-1-фенилэтил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -3- (6-метилпиридин-2-ил) -6- ((1-фенилэтил)амино) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -3- (2,2-дифторэтил) -6- ((1-фенилэтил)амино) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -6- ((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-(2,2,2-трифторэтил) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -3-изопропил-6- ((1-(о-толил)этил)амино) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -3-циклобутил-6- ((1-фенилэтил)амино) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -3-изопропил-6- ((1-(2-(трифторметил)фенил)этил)амино) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -3- (1-метилциклопропил) -6- ((1-фенилэтил)амино) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -6- ((1-(3-(1Н-имидазол-1-ил)фенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -6- ((1-фенилэтил)амино)-3-(пиридазин-4-ил) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -4- ((1-фенилэтил)амино)-2Н-[1,5'-бипиримидин]-2,6(3Н)-диона;

(S) -6- ((1-фенилэтил)амино)-3-(пиразин-2-ил) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -3-изопропил-6- ((1-(пиридин-3-ил)этил)амино) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -6- ((1-фенилэтил)амино) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S) -3-изопропил-6- ((1-фенилбутил)амино) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

6- ((S)-1-фенилэтил)амино)-3- ((R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона;

(S)-3-циклопентил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-изопропил-6-((2-метил-1-фенилпропил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-(4,4-дифторциклогексил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-(пентан-3-ил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-(1-бензоилпиперидин-4-ил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-изопропил-6-((4-фенилбутан-2-ил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

метил (S)-2-(2,6-диоксо-4-((1-фенилэтил)амино)-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)ацетата;

(S)-3-изопропил-6-((1-фенилпропан-2-ил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

3-((S)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)-6-((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

3-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-6-((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(R)-6-((2-гидрокси-1-фенилэтил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

6-((S)-1-фенилэтил)амино)-3-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

6-((S)-1-фенилэтил)амино)-3-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

6-((S)-1-фенилэтил)амино)-3-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-6-((1-фенилэтил)амино)-3-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-(трет-бутил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S)-3-(2-метоксиэтил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

6-((S)-1-фенилпропил)амино)-3-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

3- ((R)-1-циклопропилэтил)-6- ((S)-1-фенилэтил) амино) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

3- ((S)-1-циклопропилэтил)-6- ((S)-1-фенилэтил) амино) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-6- ((циклобутил(фенил)метил)амино)-3-этилпиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-6- ((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-6- ((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-этилпиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-6- ((1-фенилпропил)амино)-3-(2,2,2-трифторэтил) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-3-(циклопропилметил)-6- ((1-фенилэтил)амино) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-6- ((циклопропил(фенил)метил)амино)-3-(2,2,2-трифторэтил) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-6- ((циклобутил(фенил)метил)амино)-3-(2,2,2-трифторэтил) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-3-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-6- ((1-фенилэтил)амино) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

6- ((S)-1-(4-фторфенил)пропан-2-ил)амино)-3- ((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-6- ((1-(3-гидроксифенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

6- ((1-(2-гидроксифенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-6- ((1-фенилэтил)амино)-3-(1-(трифторметил)циклопропил) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-3-(3,5-дифторфенил)-6- ((1-(4-фторфенил)пропан-2-ил)амино) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-6- ((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-6- ((1-(2-хлорфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S)-3-изопропил-6- ((1-(4-метоксифенил)этил)амино) пиримидин-2,4 (1H,3H)-диона;

(S) -6- ((циклопропил (фенил) метил) амино) -3-этилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -6- ((1-(3-хлорфенил) этил) амино) -3-этилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -3-этил-6- ((1-(3-(трифторметил) фенил) этил) амино) пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -3-(циклопропилметил) -6- ((1-(3-фторфенил) этил) амино) пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -3-(циклопропилметил) -6- ((1-(3-(трифторметил) фенил) этил) амино) пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -6- ((1-(3-хлорфенил) этил) амино) -3-(циклопропилметил) пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -5-хлор-6- ((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -6- ((1-(3-фторфенил) этил) амино) -3-пропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -6- ((1-(3-хлорфенил) этил) амино) -3-пропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -3-пропил-6- ((1-(3-(трифторметил) фенил) этил) амино) пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -3-циклобутил-6- ((1-(4-фторфенил) этил) амино) пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -6- ((1-(2-гидроксифенил) этил) амино) -3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

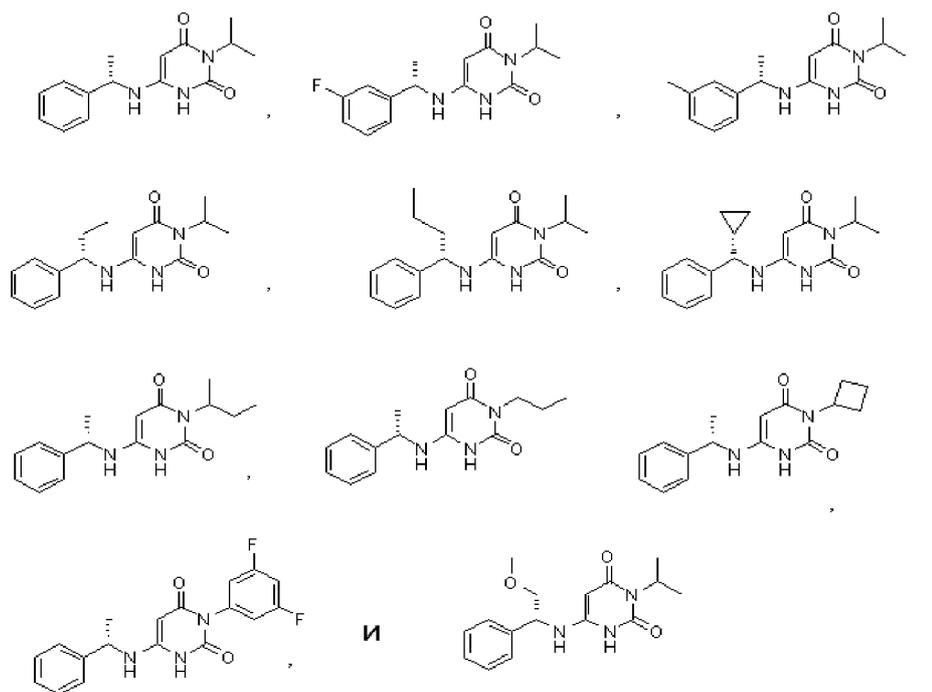
(S) -6- ((1-(3,4-дифторфенил) этил) амино) -3-этилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

3-((S)-втор-бутил) -6- ((S)-1-(4-фторфенил) этил) амино) пиримидин-2,4(1H,3H)-диона;

(S) -6- ((1-(4-фторфенил) этил) амино) -3-пропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона и

(S) -3-(6-фторпиридин-2-ил) -6- ((1-фенилэтил) амино) пиримидин-2,4(1H,3H)-диона или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

[0051] В некоторых вариантах осуществления соединение является выбранным из



или их фармацевтически приемлемой соли.

[0052] Соединения или фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе (**I**), можно получать с помощью любого пригодного способа. Соединения можно получать, например, с помощью пути, обозначенного на фигуре 1. Как показано на фигуре 1А, пиридинтрион **v** можно синтезировать путем конденсации мочевины **iii** с малонатом **iv**. Мочевину **iii** можно получать посредством реакции амина **i** с соответствующим цианатом **ii**. Пиридинтрион **v** образует производное с пригодной уходящей группой (Lg) с получением промежуточного соединения **vi**. Уходящая группа может представлять собой, но без ограничения, галоген, такой как хлорид или йодид. Галогенизированное промежуточное соединение **vi** можно получать из пиридинтрионов при помощи способов, описанных Брауном (Brown) (*The Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, John Wiley & Sons, 2009). Промежуточные соединения **vi** можно превращать в соединения формулы **I** посредством реакции с аминами **vii**. Определенные хиральные амины можно получать из кетона или альдегида **ix**, как показано на фигуре 1В; при этом сульфинилимин **xii**, являющийся производным кетона или альдегида, можно подвергать реакции с реактивом **xiii** Гриньяра с получением хирального амина **vii**. Специалисту в данной области техники будет понятно, что

описанные в настоящем документе соединения можно получать с помощью других способов, например, описанных LaRock (*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Wiley, 1999).

IV. Композиции

[0053] Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый наполнитель. Композиции можно применять для лечения гипертрофической кардиомиопатии у людей и других субъектов.

[0054] Фармацевтические композиции для введения соединений или фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящем документе, могут быть легко представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любым из способов, известных в области фармацевтики и доставки лекарственных средств. Все способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, содержащим один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом, фармацевтические композиции получают путем однородного и равномерного объединения активного ингредиента с жидким носителем или мелкодисперсным твердым носителем или и тем, и другим, и затем, при необходимости, придания продукту формы необходимого состава. В фармацевтическую композицию активное средство, как правило, включается в количестве, достаточном для обеспечения желаемого эффекта в отношении сократительной способности миокарда (т.е. для снижения систолической сократительной способности, которая при НСМ часто является чрезмерной) и для улучшения расслабления левого желудочка в диастоле. Такое улучшенное расслабление может облегчать симптомы гипертрофической кардиомиопатии и диастолической дисфункции другой этиологии. Это также может смягчать последствия диастолической дисфункции, вызванной нарушением коронарного кровотока, с улучшением коронарного кровотока, что выступает в качестве дополнительного средства при стенокардии и ишемической болезни сердца. Это также может оказывать положительное действие в отношении лечебного ремоделирования левого желудочка при НСМ и других причинах

гипертрофии левого желудочка вследствие хронической перегрузки объемом или давлением, например, при пороке клапана сердца или системной гипертензии.

[0055] Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент могут быть в любой форме, пригодной для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, таблеток, таблеток для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов, настоев, растворов, буккальных пластырей, геля для перорального применения, жевательной резинки, жевательных таблеток, шипучего порошка и шипучих таблеток. Предназначенные для перорального применения композиции можно получать в соответствии с любым способом, известным в области получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов, с целью обеспечения фармацевтически привлекательных и приятных на вкус препаратов. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, пригодными для получения таблеток. Эти наполнители могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия, карбонат кальция, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие или разрыхляющие средства, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например, PVP, целлюлоза, PEG, крахмал, желатин или гуммиарабик, и скользящие вещества, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть не покрытыми оболочкой, или могут быть покрытыми оболочкой, растворимой в кишечнике или другой, с помощью известных методик для замедления распада или всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения пролонгированного действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал с замедленным по времени распадом, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Также они могут

быть покрытыми оболочкой с образованием осмотических таблеток для терапевтического применения с контролируемым высвобождением.

[0056] Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с твердым инертным разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или маслянистой средой, например, арахисовым маслом, вазелиновым маслом или оливковым маслом. Кроме того, эмульсии можно получать с помощью ингредиента, не смешивающегося с водой, такого как масла, и стабилизировать с помощью поверхностно-активных веществ, таких как моно-диглицериды, сложные эфиры PEG и т.п.

[0057] Водные суспензии содержат активные материалы в смеси с наполнителями, пригодными для получения водных суспензий. Такие наполнители представляют собой суспендирующие средства, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакант и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие средства могут представлять собой встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, стеарат полиоксиэтилена, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например, гептадекаэтиленоксиэтанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например, этил, или н-пропил, п-гидроксibenзоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0058] Масляные суспензии можно составлять путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле,

например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как вазелиновое масло. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как упомянутые выше, и ароматизаторы можно добавлять для получения приятного на вкус препарата для перорального применения. Эти композиции можно сохранять с помощью добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[0059] Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для получения водной суспензии путем добавления воды, предусматривают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Пригодные диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства представлены в качестве примеров, уже упомянутых выше. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

[0060] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, также могут быть в форме эмульсий типа "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий вазелин, или их смеси. Пригодные эмульгирующие вещества могут представлять собой камеди, встречающиеся в природе, например, гуммиарабик или трагакант, фосфатиды, встречающиеся в природе, например, соевые, лецитин, и сложные эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизаторы.

[0061] Сиропы и настои можно составлять с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы также могут содержать смягчительное средство, консервант, и ароматизаторы, и красители. Растворы для

перорального применения можно получать в комбинации, например, с циклодекстрином, PEG и поверхностно-активными веществами.

[0062] Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме стерильной инъекционной водной или маслянистой суспензии. Эту суспензию можно составлять в соответствии с тем, что известно из уровня техники, с применением пригодных диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые были указаны выше. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым средам и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью можно использовать любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъекционных препаратов находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0063] Соединения или фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно вводить в форме суппозиторий для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции можно получать путем смешивания лекарственного средства с пригодным наполнителем, не вызывающим раздражение, который является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре в прямой кишке, и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао и полиэтиленгликоли. Кроме того, соединения или фармацевтически приемлемые соли можно вводить с помощью доставки глазным путем посредством растворов или мазей. Более того, трансдермальную доставку рассматриваемых соединений или фармацевтически приемлемых солей можно осуществлять с помощью ионтофоретических пластырей и т.п. Для местного применения используют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединения или фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе. В контексте настоящего

документа местное нанесение также подразумевает применение промываний и полосканий рта.

[0064] Соединения или фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, также могут быть связанными с носителем, который представляет собой пригодный полимер для носителей для целенаправленной доставки лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитиновой кислоты. Кроме того, соединения или фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, могут быть связанными с носителем, который представляет собой биоразлагаемый полимер, используемый для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, такой как полимолочная кислота, полигликолевая кислота, сополимеры полимолочной и полигликолевой кислоты, поли-эпсилон-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и сшитые или амфифильные блок-сополимеры гидрогелей. Из полимеров и полупроницаемых полимерных матриц могут быть образованы изделия определенной формы, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и т.п.

V. Способы лечения расстройств сердечно-сосудистой системы

[0065] Мутации, которые приводят к HCM, вызывают существенные нарушения механизма действия миозина. Эффекты этих мутаций проявляются посредством различных механизмов, в зависимости от их локализации в гене миозина. Хорошо изученные мутации HCM, R403Q и R453C локализованы в разных участках моторного домена и вызывают различные нарушения, связанные с механизмом, которые приводят к общему результату, выраженному в увеличенной силе продукции. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения или фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, могут непосредственно связываться с мутантными белками саркомера и корректировать их аномальное функционирование, как посредством цис-действия (путем влияния на ту же самую специфическую

функцию), так и посредством транс-действия (путем изменения дополняющей функции). Как таковые, они могут обеспечивать терапевтический эффект для пациентов с НСМ путем устранения гиперсокращения и/или ухудшенного расслабления, ассоциированных с этим заболеванием.

[0066] Также предусмотрен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (НСМ) или расстройства сердечно-сосудистой системы с одним или несколькими патофизиологическими признаками, ассоциированными с НСМ. Способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе.

[0067] Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут изменять естественное течение НСМ и других заболеваний, а не просто временно облегчать симптомы. Механизмы, обеспечивающие клиническую пользу для пациентов с НСМ, могут распространяться и на пациентов с другими формами заболевания сердечно-сосудистой системы, характеризующимися аналогичной патофизиологией, с очевидным влиянием наследственного фактора или без него. Например, эффективное лечение НСМ путем улучшения расслабления желудочка во время диастолы также может быть эффективным для более широкой популяции, характеризующейся диастолической дисфункцией. Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут специфическим образом целенаправленно воздействовать на первопричины состояний или оказывать действие на другие последующие пути. Соответственно, соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также могут оказывать положительное действие в отношении пациентов, страдающих диастолической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезнью сердца, стенокардией или рестриктивной кардиомиопатией. Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут улучшать лечебное ремоделирование желудочка при гипертрофии левого желудочка, обусловленной перегрузкой объемом или давлением, например, при хронической митральной

недостаточности, хроническом аортальном стенозе или хронической системной гипертензии, в сочетании со средствами терапии, направленными на устранение или ослабление первичной причины перегрузки объемом или давлением (пластика клапана/протезирование, эффективная гипотензивная терапия). Посредством снижения давления заполнения левого желудочка данные соединения могут снижать риск возникновения отека легких и дыхательной недостаточности. Сокращение или устранение функциональной митральной недостаточности и/или снижение давления в левом предсердии может снизить риск возникновения пароксизмальной или постоянной формы фибрилляции предсердий, и, вместе с тем, снизить связанный с этим риск возникновения артериальных тромбоэмболических осложнений, в том числе, но без ограничения, эмболического инсульта с вовлечением артерий большого мозга. Уменьшение или устранение динамического и/или статического сужения выходного отдела левого желудочка может снизить вероятность необходимости в терапии, связанной с редукцией перегородки, как хирургическим так и чрескожным путем, вместе со связанными с ней рисками возникновения краткосрочных или долгосрочных осложнений. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут снижать тяжесть состояния при хронической ишемии, ассоциированной с HCM, и, таким образом, снижать риск внезапной сердечной смерти (SCD) или ее аналогов у пациентов с имплантируемыми кардиовертер-дефибрилляторами (частые и/или повторяющиеся разряды ICD) и/или необходимость в потенциально токсичных антиаритмических лекарственных препаратах. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезными для снижения или устранения необходимости в сопутствующих лекарственных препаратах вместе со связанной с ними потенциальной токсичностью, межлекарственными взаимодействиями и/или побочными эффектами. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут уменьшать интерстициальный миокардиальный фиброз и/или замедлять прогрессирование, останавливать развитие или вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка.

[0068] В зависимости от заболевания, которое подлежит лечению, и состояния субъекта, соединения или фармацевтически

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

[0069] При лечении или предупреждении состояний, при которых требуется улучшенное расслабление желудочков во время диастолы, соответствующий уровень дозы, как правило, будет составлять от приблизительно 0,001 до 100 мг на кг массы тела пациента в день, и при этом ее можно вводить в виде единичных или многократных доз. В некоторых вариантах осуществления уровень дозы будет составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мг/кг в день; причем в некоторых вариантах осуществления от приблизительно 0,05 до приблизительно 10 мг/кг в день. Подходящий уровень дозы может составлять от приблизительно 0,01 до 25 мг/кг в день, от приблизительно 0,05 до 10 мг/кг в день или от приблизительно 0,1 до 5 мг/кг в день. В пределах этого диапазона доза может составлять 0,005-0,05, 0,05-0,5 или 0,5-5,0 мг/кг в день. В некоторых вариантах осуществления для перорального введения композиции получают в форме таблеток, содержащих 1,0-1000 миллиграмм активного ингредиента, в частности, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 миллиграмм активного ингредиента для подбора дозы исходя из симптомов у пациента, подлежащего лечению. Соединения или фармацевтически приемлемые соли можно вводить согласно схеме приема 1-4 раза в день, в некоторых вариантах осуществления один или два раза в день.

[0070] Тем не менее, следует понимать, что определенный уровень дозы или частота введения дозы для любого конкретного пациента может варьировать и будет зависеть от ряда факторов, в том числе от активности используемого определенного соединения или фармацевтически приемлемой соли, метаболической стабильности и продолжительности действия этого соединения или фармацевтически приемлемой соли, возраста, массы тела, наследственных характеристик, общего состояния здоровья, пола и диеты субъекта, а также от способа и времени введения, скорости выведения, сочетания с лекарственными средствами и тяжести конкретного состояния у субъекта, лечение которого осуществляется.

[0071] Предусмотренные в настоящем документе соединения и композиции можно применять в сочетании с другими лекарственными средствами, применяемыми для лечения, предупреждения, устранения или уменьшения выраженности заболеваний или состояний, при которых применяются предусмотренные в настоящем документе соединения и композиции. Такие другие лекарственные средства можно вводить посредством пути и в количестве, обычно используемых для этого, одновременно или последовательно с предусмотренными в настоящем документе соединением или композицией. Если предусмотренное в настоящем документе соединение или композицию применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, то будет предпочтительной фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к предусмотренному в настоящем документе соединению или композиции. Соответственно, предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции включают такие, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов или терапевтических средств в дополнение к предусмотренному в настоящем документе соединению или композиции. Подходящие дополнительные активные средства включают, например: средства терапии, замедляющие прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и попытки предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы

рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); средства терапии, улучшающие сердечную деятельность путем стимуляции сократимости сердца (например, средства с положительным инотропным действием, такие как β -адренергический агонист добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и средства терапии, уменьшающие преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, в том числе, но без ограничения, блокаторы кальциевого канала, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). Массовое соотношение предусмотренного в настоящем документе соединения и второго активного ингредиента может варьировать и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет применяться эффективная доза каждого из них.

VI. Примеры

Сокращения:

водн.: водный

BBr₃: трибромид бора

CH₂Cl₂: дихлорметан

CH₃CN: ацетонитрил

CH₃OH: метанол

DIAD: диизопропилазодикарбоксилат

DIEA: диизопропилэтиламин

DMF: диметилформамид

DMSO: диметилсульфоксид

экв.: эквиваленты

Et₃N: триэтиламин

Et₂O: диэтиловый эфир

EtOH: этанол

FeSO₄: сульфат железа

ч: час (часы)

HCl: хлористый водород

H₂O: вода

K_2CO_3 : карбонат калия

$KHSO_4$: бисульфат калия

$KNCO$: изоцианат калия

$LiBr$: бромид лития

$MgSO_4$: сульфат магния

мл: миллилитр

MW: микроволновая обработка (проведение реакции в микроволновом реакторе)

$NaCl$: хлорид натрия

$NaNH$: гидрид натрия

$NaHCO_3$: бикарбонат натрия

$NaOEt$: этоксид натрия

$NaOH$: гидроксид натрия

$NaOMe$: метоксид натрия

Na_2SO_4 : сульфат натрия

NH_4Cl : хлорид аммония

NMP: н-метилпирролидинон

pH: $-\log [H^+]$

$POCl_3$: фосфорилтрихлорид

PPTS: п-толуолсульфонат пиридиния

RP-HPLC: обращенно-фазовая жидкостная хроматография высокого давления

RT: комнатная температура

SEMCl: 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид

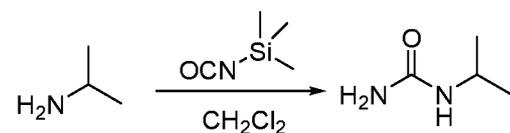
TEBAC: триэтилбензиламмония хлорид

TFA: трифторуксусная кислота

THF: тетрагидрофуран

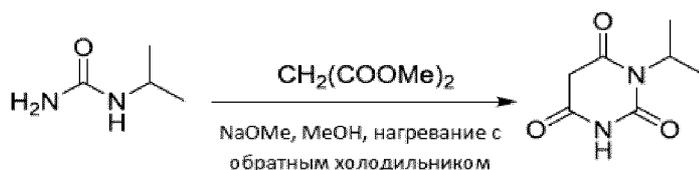
TLC: тонкослойная хроматография

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

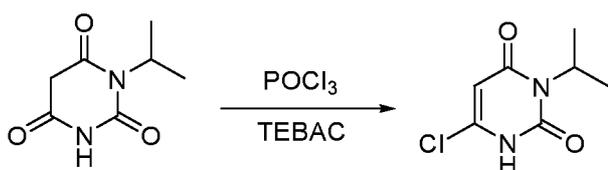


[0072] **Соединение 1.1. Изопропилмочевина.** К перемешиваемому раствору изопропиламина (15,3 г, 0,258 моля, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (200 мл) в атмосфере аргона при 0°C по каплям добавляли

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

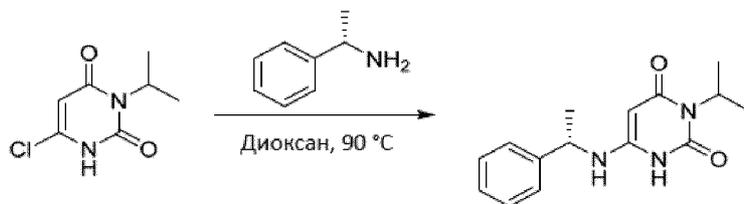


[0073] **Соединение 1.2. 1-Изопропилбарбитуровая кислота.** К перемешиваемому раствору 1.1 (14,4 г, 0,14 моля, 1,00 экв.) в CH₃OH (500 мл) добавляли диметилмалонат (19,55 г, 0,148 моля, 1,05 экв.) и метоксид натрия (18,9 г, 0,35 моля, 2,50 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, а затем до 0°C, аккуратно доводили pH до 3 с применением концентрированной водной HCl. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали EtOH (200мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1) с получением 16,8 г (50%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.. LC/MS: масса/заряд (ES+) 171 (M+H)⁺.¹ ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ 11,19 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,32 (d, J=6,0 Гц, 6H).



[0074] **Соединение 1.3. 6-Хлор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион.** В 100-мл круглодонную колбу, содержащую соединение 1.2 (11,4 г, 66,99 ммоль, 1,00 экв.), в атмосфере

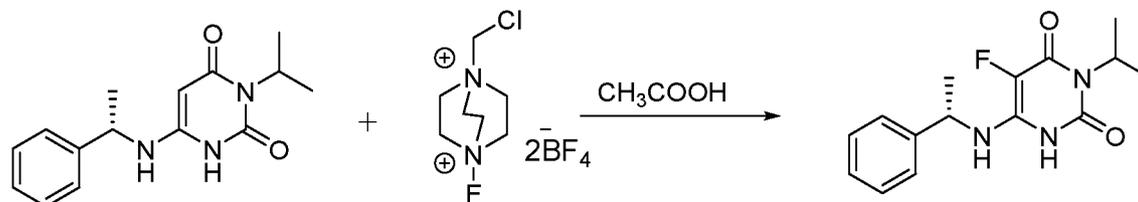
аргона добавляли триэтилбензиламмония хлорид (21,3 г, 93,51 ммоль, 1,40 экв.) и POCl_3 (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C . После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (150 мл) с последующим медленным добавлением H_2O (100 мл). Фазы разделяли и органический слой промывали H_2O (100 мл), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента EtOAc /петролейного эфира (1:1) с получением 5,12 г (40%) титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): δ 12,22 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 1,34 (d, $J=6,0$ Гц, 6H).



[0075] Соединение 1. (*S*)-3-изопропил-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К раствору 6-хлор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1.3, 1,0 г, 5,31 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли (*S*)- α -метилбензиламин (Sigma-Aldrich, 1,43 г, 11,7 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали EtOAc (70 мл) и промывали водным 1N HCl (2×50 мл) и соевым раствором (40 мл). Органический слой сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении до половины исходного объема с получением осадка. Добавляли гексан (20 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гексаном (20 мл) и сушили с получением 1,0 г (69%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 274 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 9,77 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 6,50 (d,

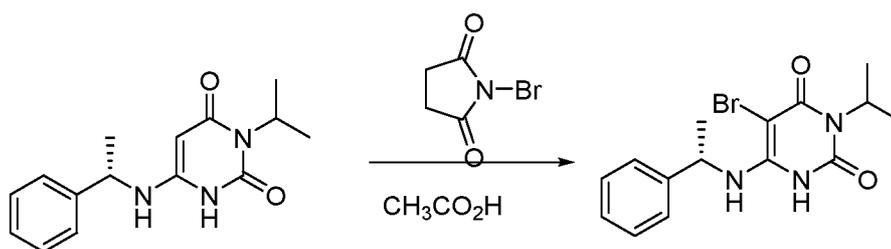
$J=6,8$ Гц, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,31 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,37 (m, 3H), 1,24 (m, 6H). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,39–7,20 (m, 5H), 5,01 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 1,49 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,36 (m, 6H).

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



[0076] К раствору **1** (80 мг, 0,293 ммоль) в уксусной кислоте (2,0 мл) добавляли селекtfootор (104 мг, 0,293 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали 0–50% EtOAc в гексане с получением 6 мг (7%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 292 (M+H)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ppm 7,36–7,24 (m, 5H), 5,04–4,97 (m, 1H), 4,94–4,88 (m, 1H), 1,54 (d, $J=8,0$ Гц, 3H), 1,39 (m, 6H).

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



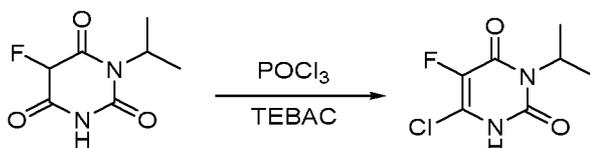
[0077] К раствору **1** (55 мг, 0,201 ммоль) в уксусной кислоте (1,0 мл) добавляли N-бромсукцинамид (35 мг, 0,196 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали ее при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем, элюировали 0–40% EtOAc в гексане с получением 52 мг (74%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 352, 354 (M+H, профиль брома)⁺. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,96 (br s, 1H),

7,43-7,28 (m, 5H), 5,28 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 1,62 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,45-1,39 (m, 6H).

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

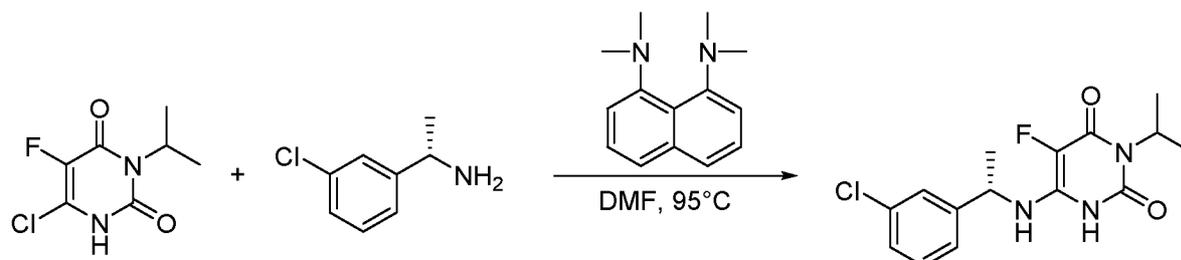


[0078] **Соединение 4.1. 5-Фтор-1-изопропилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион.** В 100-мл круглодонную колбу, содержащую раствор **1.1** (1,31 г, 0,013 моля, 1,00 экв.) в CH₃OH (15 мл), добавляли диэтилфтормалонат (2,41 г, 0,014 моля, 1,05 экв.) и метоксид натрия (1,74 г, 0,032 моля, 2,50 экв.). Реакционную колбу оснащали обратным холодильником и содержимое перемешивали в течение 4 ч на масляной бане, нагретой до 85°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили аккуратным добавлением концентрированной HCl, довели до pH=2 путем добавления избытка концентрированной HCl. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток сушили в течение 18 ч в высоком вакууме с получением 2,65 г титульного соединения (98%).
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 5,53 (d, J=24,0 Гц, 1H), 4,91 (m, 2H), 1,46 (m, 6H).



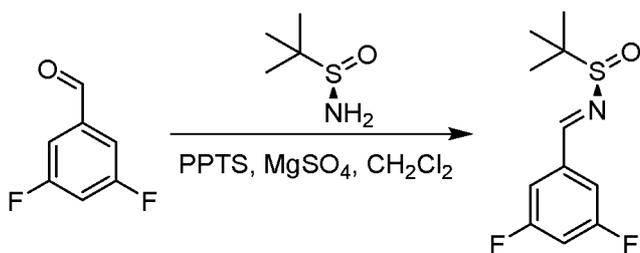
[0079] **Соединение 4.2. 6-Хлор-5-фтор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион.** В оснащенную обратным холодильником 100-мл круглодонную колбу, содержащую **4.1** (2,65 г, 0,014 ммоль, 1,00 экв.), добавляли триэтилбензиламмония хлорид (4,50 г, 0,019 ммоль, 1,40 экв.) и POCl₃ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 50°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (50 мл). Медленно добавляли воду (50 мл) и разделяли слои. Органический слой

промывали второй раз H₂O (100 мл), сушили с помощью безводного MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 30% EtOAc в гексане) с получением 2,67 г (93%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 5,19-5,05 (m, 2H), 1,48 (d, J=7,04 Гц, 6H).

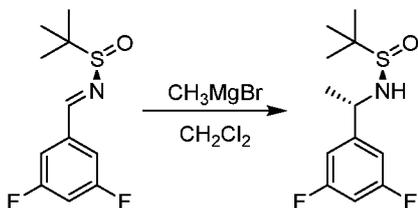


[0080] Соединение 4. (*S*)-6-((1-(3-хлорфенил)этил)амино)-5-фтор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К раствору 4.2 (150 мг, 0,70 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл), содержащемуся в толстостенном сосуде под давлением, добавляли (*S*)-3-хлор-α-метилбензиламин (150 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.) и протонную губку (190 мг, 0,90 моля, 1,25 экв.). Сосуд под давлением герметизировали и реакционную смесь нагревали до 95°C в течение 3 ч за защитным экраном. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC с использованием системы Shimadzu, Prominence LC-20AP, оснащенной колонкой Phenomenex Gemini-NX C18 (элюирование 10-90% CH₃CN/H₂O 30 мин., 20 мл/мин. (оба с содержанием 0,1% TFA)). Фракции, содержащие чистое соединение, объединяли и лиофилизировали с получением 30 мг (13%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 326 (M+N)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,47 (br s, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,69 (d, J=5,9 Гц, 1H), 1,59 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,43 (m, 6H).

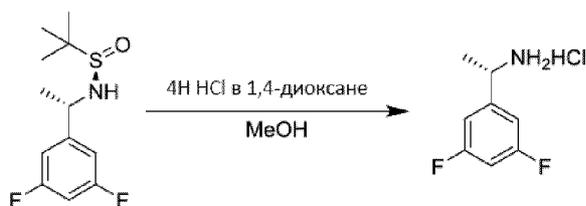
Пример 5. Получение (*S*)-6-((1-(3,5-дифторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



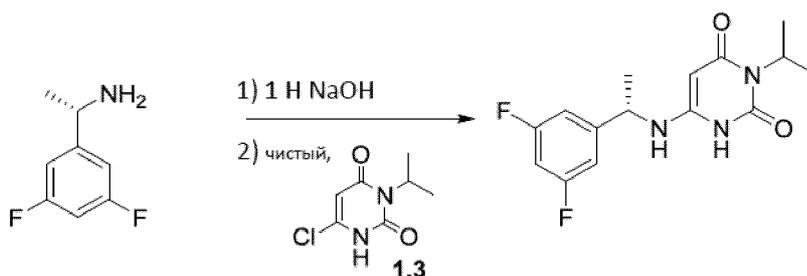
[0081] Соединение 5.1. ((*R,E*)-*N*-(3,5-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3,5-дифторбензальдегида (1,00 г, 7,04 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (0,089 г, 0,35 ммоль, 0,05 экв.), (*R*)-(+)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,852 г, 7,03 ммоль, 1,00 экв.) и MgSO₄ (4,2 г, 35,00 ммоль, 5,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 500 мг (29%) титульного соединения в виде желтого масла.



[0082] Соединение 5.2. (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Метилмагнийбромид (5,17 мл, 3 М, 2,00 экв.) по каплям добавляли к раствору 5.1 (1,9 г, 7,75 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (50 мл) в атмосфере аргона при -48°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь тщательно гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (20 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,3 г (64%) титульного соединения в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ ppm 6,92-6,81 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 9H).



[0083] Соединение 5.3. (*S*)-1-(3,5-дифторфенил)этан-1-амина гидрохлорид. К раствору 5.2 (1,3 г, 4,97 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3OH (10 мл) добавляли 4 Н HCl в 1,4-диоксане (2,67 мл, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в CH_3OH (3 мл) и добавляли Et_2O (300 мл). Полученный осадок выделяли фильтрованием с получением 0,80 г (83%) титульного соединения. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ ppm 6,98–6,83 (m, 3H), 4,45–4,38 (m, 1H), 1,51–1,48 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

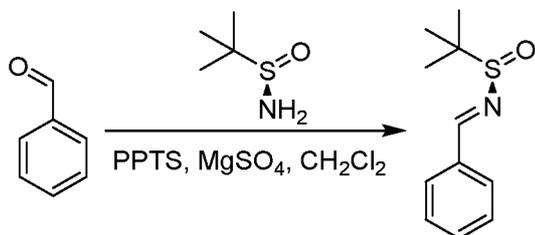


[0084] Соединение 5. (*S*)-6-((1-(3,5-дифторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

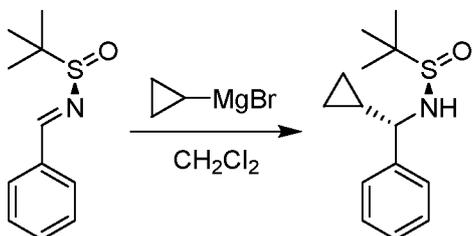
Соединение 5.3 (50 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в 1 Н NaOH (10 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C. Спустя 1 ч смесь экстрагировали EtOAc (5×10 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный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

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

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



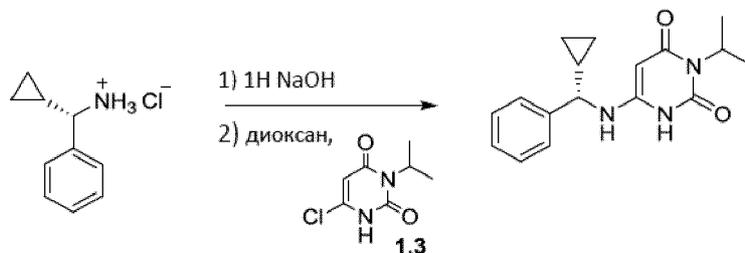
[0085] **Соединение 6.1. (R,E)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид.** Титульное соединение получали аналогичным образом как для 5.1, за исключением того, что вместо 3,5-дифторбензальдегида использовали бензальдегид (5,0 г, 47,12 ммоль, 1,00 экв.) с получением 2,8 г (28%) титульного соединения. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 1,31 (s, 9H).



[0086] **Соединение 6.2. (S)-N-(S)-циклопропил(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.** Титульное соединение получали с применением протокола, аналогичного протоколу, применяемому для получения 5.2, за исключением того, что вместо 5.1 и метилмагнийбромида использовали 6.1 (1,0 г, 4,78 ммоль, 1,00 экв.) и циклопропилмагнийбромид (9,6 мл, 1 М, 2,00 экв.) с получением 0,5 г (35%) титульного соединения в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 7,36-7,23 (m, 5H), 3,67-3,51 (m, 2H), 1,31 (m, 10H), 0,85-0,15 (m, 4H).

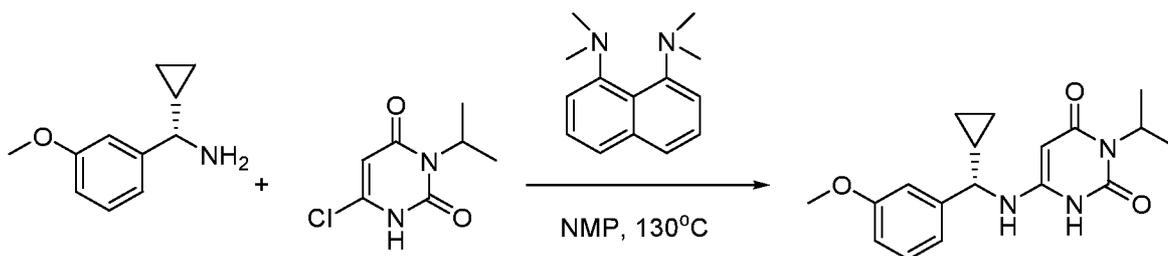


[0087] **Соединение 6.3. (S)-циклопропил (фенил)метанамина гидрохлорид.** Титульное соединение получали с применением протокола, аналогичного протоколу, применяемому для получения 5.3, за исключением того, что вместо 5.2 использовали 6.2 (500 мг, 1,69 ммоль, 1,00 экв.) с получением 220 мг (88%) титульного соединения в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ ppm 7,37-7,31 (m, 5H), 3,53 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 1,37-1,25 (m, 1H), 0,75-0,55 (m, 1H), 0,53-0,31 (m, 2H), 0,25-0,15 (m, 1H).



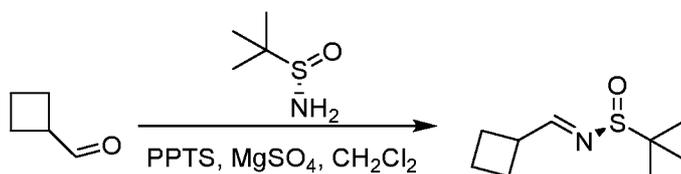
[0088] **Соединение 6. (S)-6-(циклопропил (фенил) метил) амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион.** Титульное соединение получали с применением протокола, аналогичного протоколу, применяемому для получения 5, за исключением того, что вместо 5.3 использовали 6.3 (200 мг, 1,36 ммоль, 1,00 экв.) и в качестве растворителя использовали 1,4-диоксан. После концентрирования при пониженном давлении проводили очистку с использованием хиральной HPLC (колонка Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-4, 2,12*25, 5 мкм) с изократическим раствором EtOH: Гексан (1: 4) в качестве элюента, с получением 22 мг (5%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 300 (M+H) $^+$. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 9,82 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 7,25-7,32 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 1,57 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,56-0,32 (m, 2H).

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



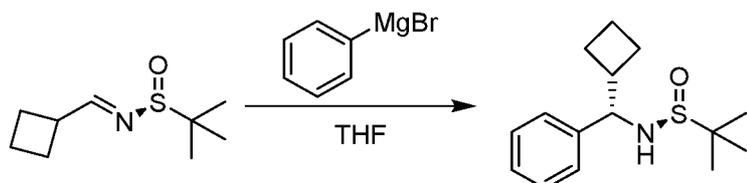
[0089] Раствор 6-хлор-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1.3, 50 мг, 0,265 ммоль), (S)-циклопропил-(3-метоксифенил)метиламина (Sigma-Aldrich, 104 мг, 0,587 ммоль) и протоновой губки (85 мг, 0,397 ммоль) в NMP (0,5 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь очищали с помощью препаративной RP-HPLC (система Shimadzu, Prominence LC-20AP, оснащенная колонкой Phenomenex Gemini-NX C18), элюируя 20-90% CH₃CN в H₂O (оба с содержанием 0,1% TFA). Фракции, содержащие чистое соединение, объединяли и лиофилизировали с получением 10 мг (11%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 330 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ ppm 7,26 (t, J=7,8 Гц, H), 6,92-6,79 (m, 3H), 5,00 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1,23-1,13 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H), 0,50-0,42 (m, 1H), 0,41-0,34 (m, 1H).

Пример 8. Получение (S,E)-N-(циклобутилметил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.



[0090] Соединение 8.1. (S,E)-N-(циклобутилметил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору циклобутанкарбальдегида (1,0 г, 11,89 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (0,143 г, 0,57 ммоль, 0,05 экв.), (S)-(-)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,22 г, 10,07 ммоль, 0,85 экв.) и сульфат магния (7,14 г, 59,32 ммоль, 5,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2,0 г (90%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,08 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 4H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).

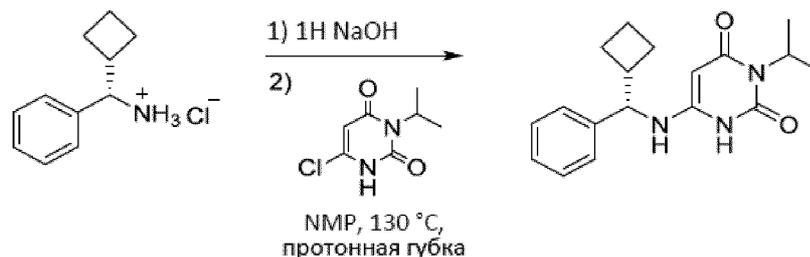


[0091] Соединение 8.2. (*S*)-*N*-((*S*)-циклобутил(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Фенилмагнийбромид (3 М в Et_2O , 15,3 мл, 2,00 экв.) по каплям добавляли к раствору 8.1 (4,3 г, 22,96 ммоль, 1,00 экв.) в THF (40 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч при 65°C . Затем ее охлаждали до комнатной температуры и тщательно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл) и объединенные органические слои сушили с помощью безводного Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,8 г (95%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,30-7,21 (m, 5H), 4,23 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 6H), 1,14 (s, 9H).



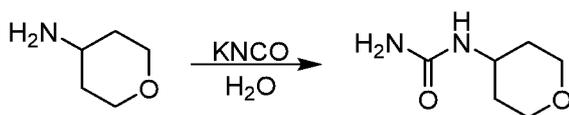
[0092] Соединение 8.3. (*S*)-циклобутил(фенил)метанамина гидрохлорид. Титульное соединение получали с применением процедуры, аналогичной процедуре, применяемой для получения 5.3, за исключением того, что вместо 5.2 использовали 8.2 (5,8 г, 0,022 моля, 1,00 экв.) с получением 3,20 г (91%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц,

D₂O): δ ppm 7,36-7,28 (m, 5H), 4,18 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 5H).



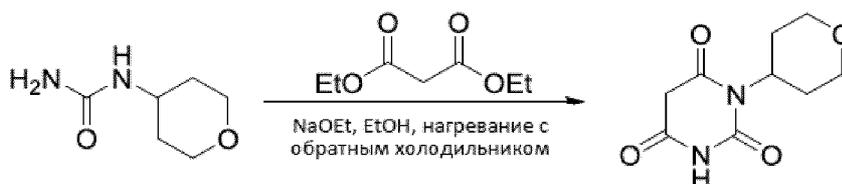
[0093] Соединение 8. (*S*)-6-((циклобутил (фенил) метил) амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Соединение 8.3 (0,200 г, 1,24 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в 1 Н NaOH (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (5×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в NMP и объединяли с 1.3 и протонной губкой и нагревали как описано для получения 7. Титульное соединение (35 мг, 9%) выделяли в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 314 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ ppm 7,38-7,26 (m, 5H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,25 (d, J=6,9 Гц, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 5H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6H).

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

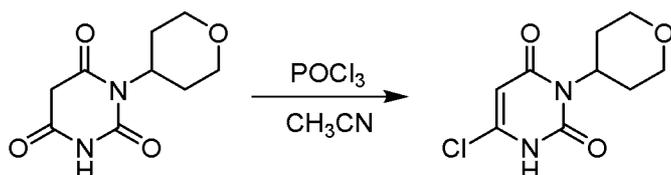


[0094] Соединение 9.1. 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) мочеви́на. Смесь тетрагидро-2H-пиран-4-амина (5,0 г, 49,4 ммоль, 1.0 экв.) и изоцианата калия (4,0 г, 49,5 ммоль, 1,0 экв.) нагревали с обратным холодильником в H₂O (50 мл) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли избыток NaCl, чтобы облегчить насыщение водного слоя. Осадок выделяли фильтрованием с получением необходимого продукта (1,28 г, 8,88 ммоль). Водный слой промывали EtOAc (3×15 мл) и

затем концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3×100 мл). Полученное твердое вещество суспендировали в 1:4 CH₃OH:EtOAc (100 мл) и фильтровали общий продукт четыре раза. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и объединяли с выделенным осадком с получением 5,01 г (70%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 145 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,14 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,85 (dt, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,38 (td, J=11,4, 2,2 Гц, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H).

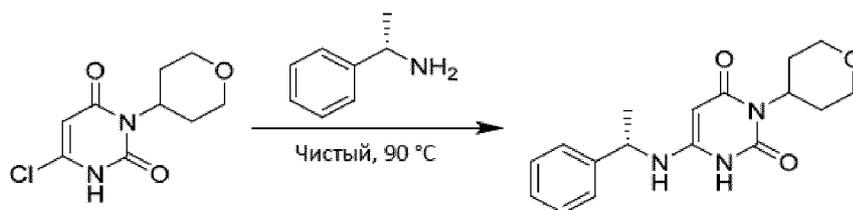


[0095] Соединение 9.2. 1-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пириимидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. Соединение 9.1 (2,8 г, 19,4 ммоль) растворяли в EtOH (30 мл) и добавляли диэтилмалонат (2,45 мл, 21,4 ммоль, 1,1 экв.) и NaOEt (7,55 мл, 23,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и добавляли избыток KHSO₄ для насыщения водного слоя. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 0-25% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 1,57 г смеси, содержащей титульное соединение, которую применяли без дополнительной очистки. LC/MS: масса/заряд (ES-) 211 (M-H)⁻.



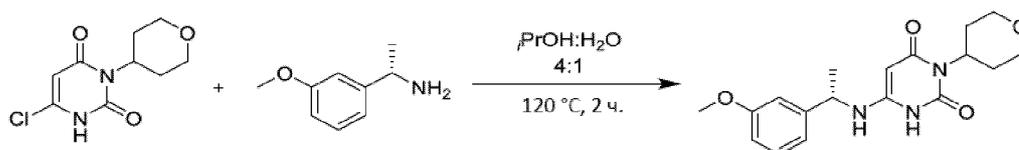
[0096] Соединение 9.3. 6-Хлор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пириимидин-2,4(1H,3H)-дион. К раствору 9.2 (1,57 г, 7,4 ммоль,

1 экв.) в CH_3CN (15 мл) добавляли POCl_3 (0,551 мл, 5,9 ммоль, 0,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Добавляли дополнительную аликвоту POCl_3 (0,4 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 3 ч. После 3 ч и 5 ч перемешивания при 80°C добавляли дополнительные аликвоты POCl_3 (0,4 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, перемешивали путем вращения сосуда с Et_2O (15 мл) и декантировали. Полученный остаток промывали Et_2O (15 мл) и декантировали до полного сливания Et_2O . Полученный остаток тщательно суспендировали в CH_3OH (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением смеси исходного материала и титульного соединения (чистота ~85%, 1,6 г). LC/MS: масса/заряд (ES-) 229 (M-H)⁻.



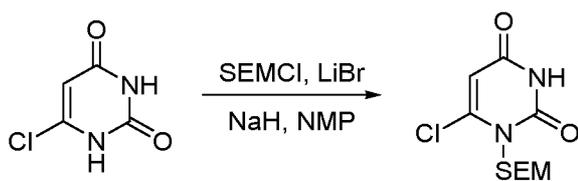
[0097] Соединение 9. (S)-6-((1-фенилэтил)амино)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 9.3 (0,15 г, 0,65 ммоль, 1 экв.) и (S)-(-)- α -метилбензиламина (470 мг, 3,88 ммоль, 6,0 экв.) перемешивали в течение ночи при 90°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC (0-40% CH_3CN в H_2O за 30 мин.) с последующей второй очисткой на пластине для препаративной TLC (2000 мкм) (7% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением 23 мг (11%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 316 (M+H)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 10,23 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,31-7,17 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,56-4,43 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,93-3,78 (m, 2H), 3,28 (t, $J=12,1$ Гц, 2H), 2,63-2,39 (m, 2H), 1,40 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,35-1,16 (m, 2H).

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



[0098] К раствору **9.3** (0,58 г, 0,25 ммоль) в смеси 2-пропанола и H₂O (4:1, 1 мл) добавляли (S)-1-(3-метоксифенил)этиламин (0,113 г, 0,75 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в CH₃OH и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной RP-HPLC (20-100% CH₃CN в H₂O 40 мин. при 25 мл/мин.) с получением 18 мг (21%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 346 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,15 (dd, J=8,3, 8,1 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,86 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,55 (m, 2H) 1,44 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,15 (m, 2H).

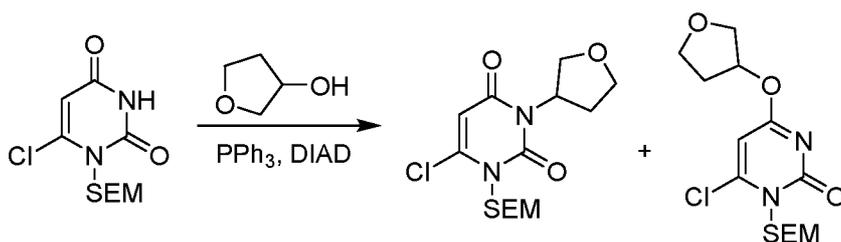
Пример 11. Получение 6-(((S)-1-фенилэтил)амино)-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



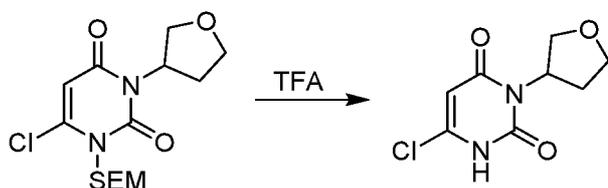
[0099] **Соединение 11.1. 6-Хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.** К

смеси 6-хлорурацила (3,0 г, 20,47 ммоль, 1 экв.) и LiBr (1,78 г, 20,5 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (70 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 0,82 г, 20,5 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. и через капельную воронку медленно добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметила хлорид (3,75 г, 22,5 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при

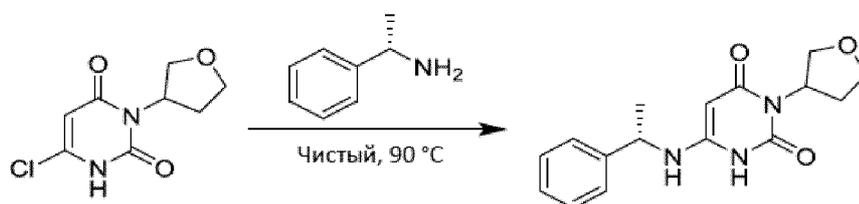
комнатной температуре и затем разбавляли EtOAc (150 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл), насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили с помощью безводного Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,2 г (57%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 299 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 9,00-8,80 (br-s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,63 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,48 (t, J=7,0 Гц, 2H), 0,01 (s, 9H).



[0100] Соединение 11.2. 6-Хлор-3-(тетрагидрофуран-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К раствору 11.1 (277 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.), 3-гидрокситетрагидрофурана (106 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и трифенилфосфина (320 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) в THF (7,5 мл) при 0°C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,240 г, 1,2 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC (20-100% CH_3CN в H_2O с 0,1% буфером на основе муравьиной кислоты за 40 мин. при 25 мл/мин.) с получением 102 мг (29%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 347 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,92 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 3H), 3,65 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 0,95 (t, 2H), 0,01 (s, 9H); ¹³C ЯМР (CDCl_3) δ 160,7, 150,7, 145,6, 102,0, 74,8, 68,7, 67,9, 67,5, 51,9, 28,7, 18,0, 0,0.

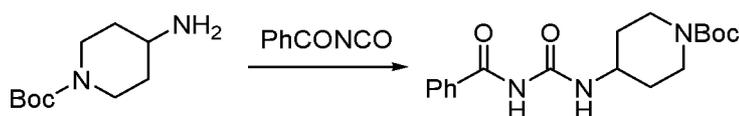


[0101] Соединение 11.3. 6-Хлор-3-(тетрагидрофуран-3-ил) пириимидин-2,4(1Н,3Н)-дион. Соединение 11.2 (0,50 г, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC (10% CH₃CN в H₂O за 40 мин. при 25 мл/мин.) с получением 300 мг (96%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 217 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 5,90 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,85-3,68 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).



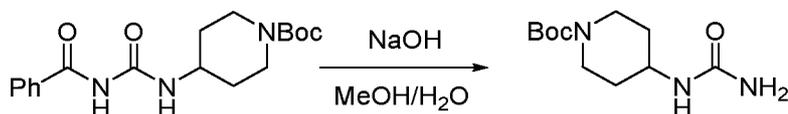
[0102] Соединение 11. 6-(((S)-1-фенилэтил)амино)-3-(тетрагидрофуран-3-ил) пириимидин-2,4(1Н,3Н)-дион. Титульное соединение получали с применением процедуры, аналогичной процедуре, применяемой для получения 9, за исключением того, что вместо 9.3 использовали 11.3 (22 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) с получением 15 мг (50%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 302 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 10,50 (1H), 7,50-7,20 (m, 5H), 5,90 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 2,45-2,10 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,7 Гц, 3H).

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

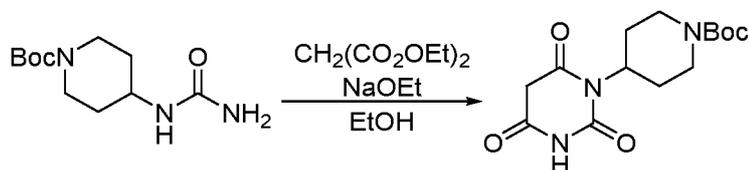


[0103] Соединение 12.1. Трет-бутил-4-(3-бензоилуреидо)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору бензоилизоцианата (4,8 г, 32,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (180 мл) при 0°C

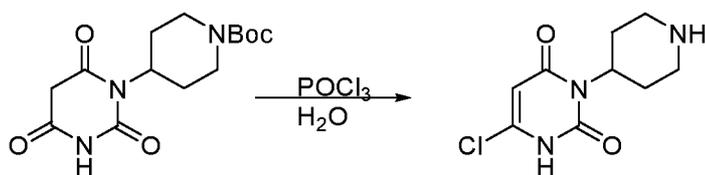
добавляли 4-амино-1-N-вос-пиперидин (6,0 г, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали. Остаток обрабатывали Et₂O (100 мл). Осадок фильтровали и промывали Et₂O с получением 5,70 г (55%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 337 (M+H)⁺.



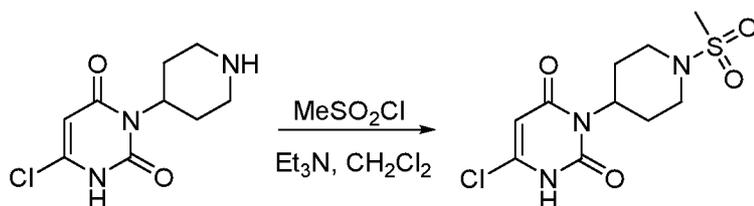
[0104] Соединение 12.2. Трет-бутил-4-уреидопиперидин-1-карбоксилат. К смеси 12.1 (5,60 г, 16,1 ммоль) в CH₃OH (70 мл) и H₂O (70 мл) порциями добавляли гидроксид натрия (11,6 г, 290 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением CH₃OH. Осадок фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением 3,2 г (82%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 266 (M+Na)⁺.



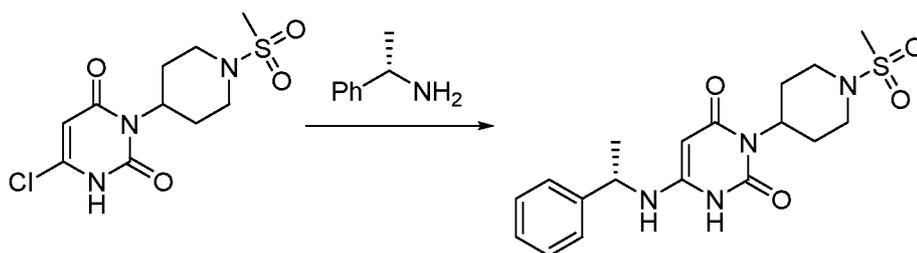
[0105] Соединение 12.3. Трет-бутил-4-(2,4,6-триоксо-тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат. К смеси 12.2 (3,63 г, 14,9 ммоль), диэтилмалоната (2,6 мл, 16,5 ммоль, 1,1 экв.) и безводного этанола (60 мл) добавляли NaOEt (21% в EtOH, 6,6 мл, 17,7 ммоль, 1,2 экв.). Смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 14 ч и концентрировали. Остаток поглощали H₂O (15 мл) и промывали EtOAc (2×30 мл). Водный слой отделяли и доводили до pH=5 концентрированной HCl. Осадок фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением 3,70 г (80%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества LC/MS: масса/заряд (ES+) 334 (M+Na)⁺.



[0106] **Соединение 12.4. 6-Хлор-3-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.** К смеси **12.3** (2,55 г, 8,19 ммоль) и POCl_3 (10 мл, 100,65 ммоль) по каплям добавляли H_2O (0,41 мл, 22,78 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 30 мин. и затем концентрировали. Остаток осторожно поглощали ледяной водой (20 г). К смеси порциями добавляли K_2CO_3 (~8,0 г) до pH ~7. Осадок фильтровали, промывали H_2O (20 мл) и EtOAc (50 мл). Полученное вещество сушили с получением 1,45 г (77%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 230 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

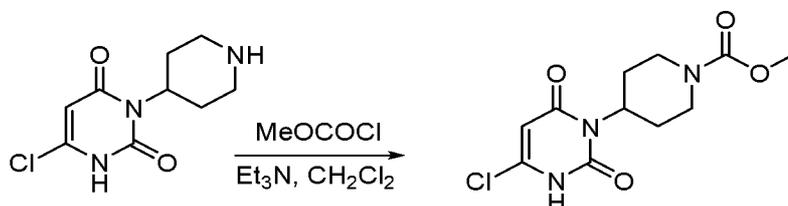


[0107] **Соединение 12.5. 6-Хлор-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.** К смеси **12.4** (380 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.) и CH_2Cl_2 (8 мл) добавляли Et_3N (0,70 мл, 4,95 ммоль, 3 экв.) и метансульфонил хлорид (0,23 мл, 2,5 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем гасили H_2O (3 мл) с получением осадка. Осадок фильтровали и промывали CH_2Cl_2 (3×3 мл). Фильтрат концентрировали до ~1,5 мл. После фильтрования второго осадка следовало промывание H_2O (2×1 мл) и CH_2Cl_2 (3×2 мл). Осадки объединяли с получением 320 мг (63%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 308 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

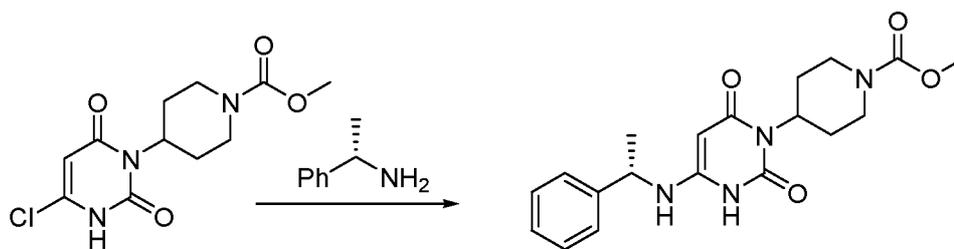


[0108] Соединение 12. (*S*)-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтиламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 12.5 (20 мг, 0,065 ммоль) и (*S*)- α -метилбензиламина (180 мг, 1,5 ммоль, 23 экв.) перемешивали при 125°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в CH₃OH и фильтровали. Фильтрат очищали с применением препаративной RP-HPLC, элюируя в линейном градиенте 20%-100% CH₃CN в H₂O (0,1% буфер на основе муравьиной кислоты) в течение 40 мин. с получением 16 мг (63%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 393 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,40 (br s, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 3H).

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



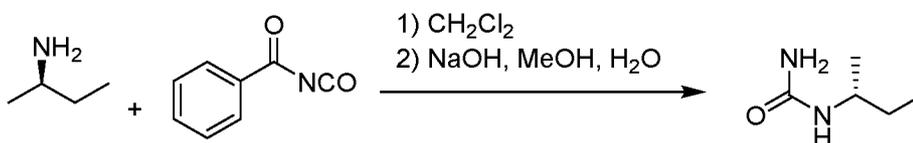
[0109] Соединение 13.1. Метил-4-(4-хлор-2,6-диоксо-2,3-дигидропиримидин-1(6H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат. К смеси 12.4 (115 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли Et₃N (0,14 мл, 1,5 ммоль, 3,0 экв.) и затем метилхлорформиат (95 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли CH₂Cl₂ (8 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1 мл), H₂O (1 мл), соевым раствором (1 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄ и концентрировали с получением 105 мг (73%) грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 288 (M+H)⁺.



[0110] Соединение 13. (*S*)-метил-4-(2,6-диоксо-4-(1-фенилэтиламино)-2,3-дигидропиримидин-1(6H)-ил) пиперидин-1-

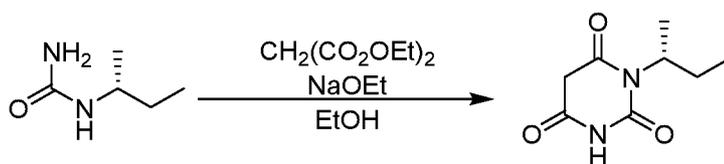
карбоксилат. Смесь 13.1 (58 мг, 0,20 ммоль) и (*S*)- α -метилбензиламина (240 мг, 1,5 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. Титульное соединение получали с применением процедуры, аналогичной процедуре, применяемой для получения 9, с получением 40 мг (63%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 373 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 5H), 5,75 (br s, 1), 4,80 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,7 Гц, 3H).

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



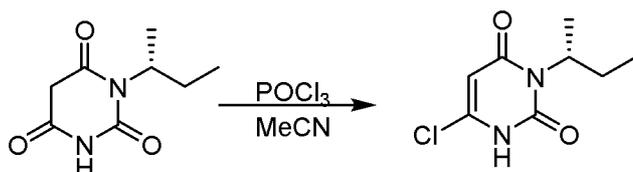
[0111] Соединение 14.1. (*R*)-1-втор-бутилмочевина.

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



[0112] Соединение 14.2. (R)-1-втор-бутилпириимидин-

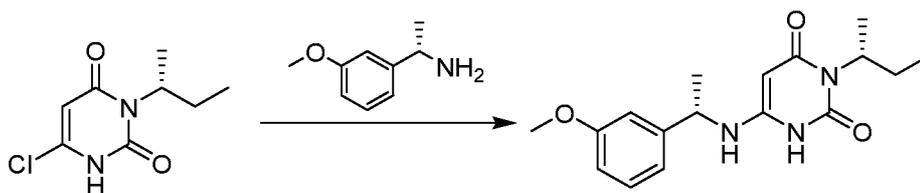
2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трион. Соединение 14.1 (1,66 г, 14,3 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли диэтилмалонат (1,8 мл, 15,7 ммоль, 1,1 экв.) и NaOEt (5,6 мл, 17,1 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли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



[0113] Соединение 14.3. (R)-3-втор-бутил-6-хлорпириимидин-

2,4(1Н,3Н)-дион. Смесь 14.2 (1,6 г, 8,7 ммоль, 1 экв.) и POCl₃ (648 мкл, 7,0 ммоль, 0,8 экв.) в CH₃CN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество POCl₃ (0,8 экв.) и перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, тщательно гасили CH₃OH (10 мл), перемешивали в течение 30 минут и очищали с помощью нормально-фазовой HPLC 0-25% CH₃OH/CH₂Cl₂ с последующим промыванием CH₃OH. Продукт и исходный материал элюировали совместно. Смесь концентрировали, остаток поглощали CH₃CN (10 мл) и добавляли POCl₃ (648 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь тщательно гасили с помощью CH₃OH (10 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь очищали с помощью нормально-фазовой HPLC с применением предыдущего условия, концентрировали и сушили в вакууме с получением 450 мг

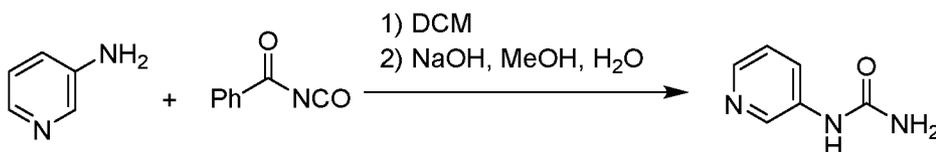
(32%) титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES-) 201 (M-H)⁻.



[0114] Соединение 14. 3-(R)-втор-бутил-6-((S)-1-(3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 14.3

(150 мг, 0,74 ммоль, 1,0 экв.) в чистом (S)-1-(3-метоксифенил)этанамине (400 мкл) перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь очищали с применением препаративной RP-HPLC на системе очистки Agilent в градиенте 0-40% CH₃CN в H₂O в течение 45 мин. с получением 13 мг (6%) титульного соединения грязно-белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 318 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,79 (s, 1H), 7,28 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,84 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,51 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,70 (t, J=7,4 Гц, 3H).

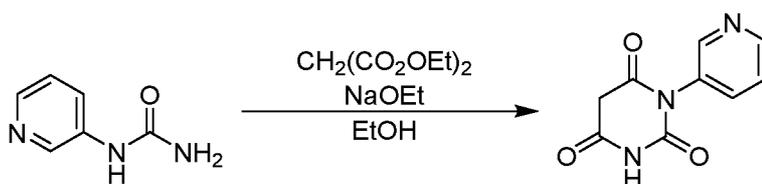
Пример 15. Получение (S)-6-(1-фенилэтиламино)-3-(пиридин-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



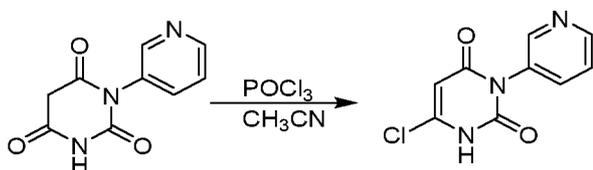
[0115] Соединение 15.1. 1-(Пиридин-3-ил)мочевина.

Бензоилизоцианат (3,28 г, 22,3 ммоль, 1,05 экв.) поглощали CH₂Cl₂ (30 мл) и охлаждали до -10°C. Во время перемешивания порциями добавляли пиридин-3-амин (2 г, 21,2 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После того, как реакция была признана завершенной, ее концентрировали и затем поглощали 1:1 смесью CH₃OH и H₂O (100 мл) с последующим добавлением NaOH (4,25 г, 106,3 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали досуха, а затем три раза подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Смесь 10% CH₃OH в EtOAc (100

мл) добавляли к твердому веществу и перемешивали в течение 10 минут с последующим фильтрованием. Твердое вещество суспендировали и фильтровали два дополнительных раза. Объединенные фильтраты еще раз фильтровали для удаления любых твердых веществ, которые проходили через фильтр, и концентрировали. Остаток измельчали с EtOAc (5 мл) и сушили в вакууме с получением 3,5 г неочищенного материала (грязно-белого твердого вещества), который использовали без дополнительной очистки. LC/MS: масса/заряд (ES+) 138 (M+H)⁺.

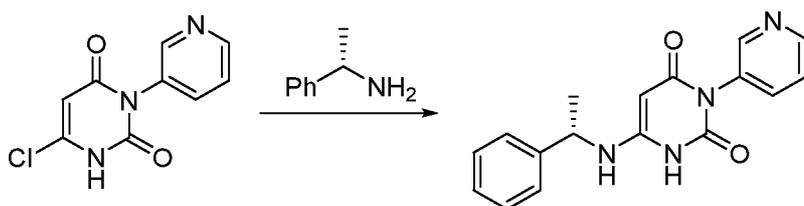


[0116] Соединение 15.2. 1-(Пиридин-3-ил)пиримидин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трион. Соединение 15.1 (3,0 г, 21,8 ммоль, 1,0 экв.) поглощали EtOH (20 мл) с последующим добавлением диэтилмалоната (2,75 мл, 24,1 ммоль, 1,1 экв.) и NaOEt (8,5 мл, 26,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Медленно добавляли воду (100 мл) с последующим аккуратным добавлением бикарбоната натрия (8 г). Полученную смесь промывали три раза EtOAc. Водный слой концентрировали до 50 мл и добавляли CH₃OH (150 мл). Осадок удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 0-25% CH₃OH/CH₂Cl₂) с получением 1,70 г (38%) титульного соединения в виде светлого желтоватого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 206 (M+H)⁺.



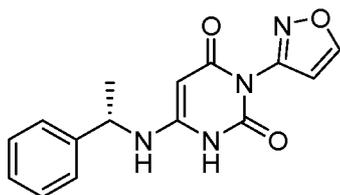
[0117] Соединение 15.3. 6-Хлор-3-(пиридин-3-ил)пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион. Смесь 15.2 (700 мг, 3,41 ммоль, 1,0 экв.) и POCl₃ (255 мкл, 2,7 ммоль, 0,8 экв.) в CH₃CN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество POCl₃ (0,8 экв.) и продолжали перемешивать при 90°C в течение 2 ч.

Добавляли дополнительное количество POCl_3 (1,6 экв.) с последующим аккуратным добавлением H_2O (150 мкл, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и твердое вещество тщательно промывали CH_3OH (1 мл). К фильтрату добавляли этилацетат (20 мл) и полученный осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 230 мг (30%) титульного соединения в виде светлого желтоватого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 224 (M+H)⁺.



[0118] Соединение 15. (S)-6-(1-фенилэтиламино)-3-(пиридин-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 15.3 (100 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.) в чистом (S)-(-)- α -метилбензилаmine (500 мкл) перемешивали в течение ночи при 100°C . После охлаждения реакционную смесь очищали с применением препаративной RP-HPLC на системе очистки Agilent в градиенте 0-40% CH_3CN в H_2O в течение 45 мин., с последующей второй очисткой на пластине для препаративной TLC (2000 мкм) с помощью 7% CH_3OH / CH_2Cl_2 с получением 39,5 мг (28%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 309 (M+H)⁺. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 11,15 (s, 1H), 8,49 (dd, $J=4,8, 1,4$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,44 (dd, $J=8,1, 4,8$ Гц, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 1,39 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

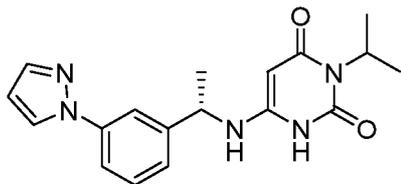
Пример 16. Получение (S)-3-(изооксазол-3-ил)-6-(1-фенилэтиламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (16).



[0119] Титульное соединение получали с применением процедур, аналогичных процедурам, применяемым для получения

соединения **15**, за исключением того, что вместо пиридин-3-амина использовали изооксазол-3-амин. LC/MS: масса/заряд (ES+) 299 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,38 (d, J=3,9 Гц, 4H), 7,28 (dd, J=8,4, 4,3 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,74-4,52 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 1,44 (d, J=6,6 Гц, 3H).

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



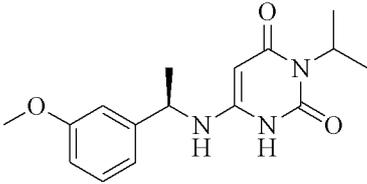
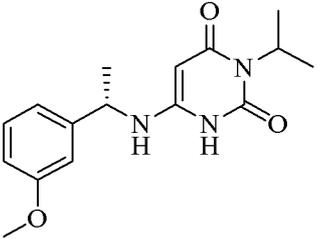
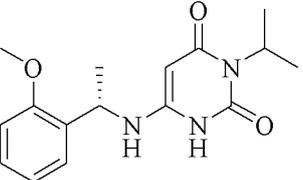
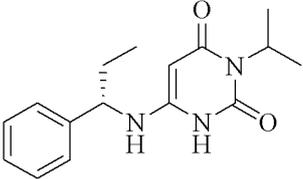
[0120] Титульное соединение получали согласно сочетанию по Ульману (P.E. Fanta. "The Ullmann Synthesis of Biaryls". *Synthesis*, 1974, 9-21) **35** с 1H-пиразолом в присутствии йодида меди, карбоната цезия и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина. LC/MS: масса/заряд (ES+) 340 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ ppm 8,26 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,37 (m, 6H).

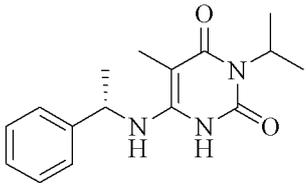
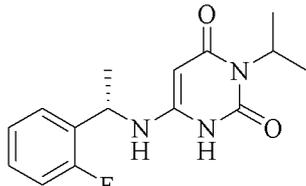
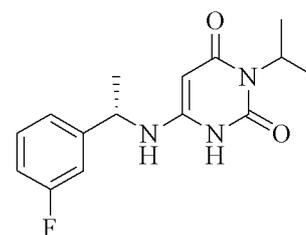
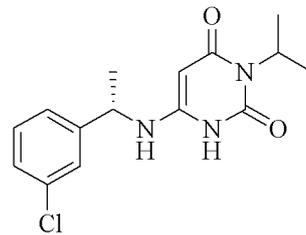
Пример 18. Получение дополнительных соединений пиримидиндиона.

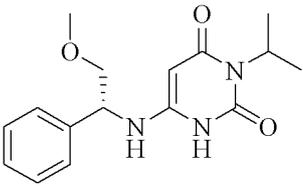
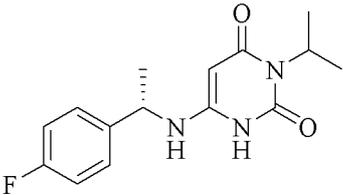
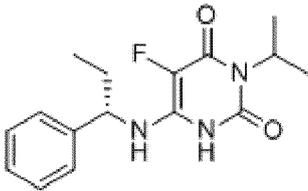
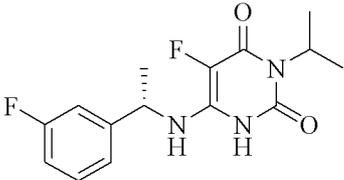
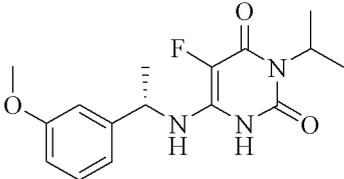
[0121] Соединения из таблицы 1 получали согласно описанным выше примерам.

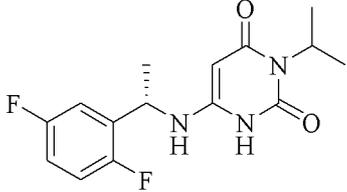
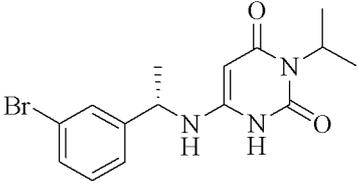
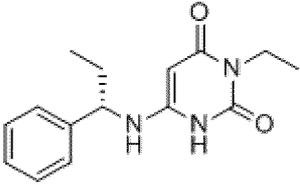
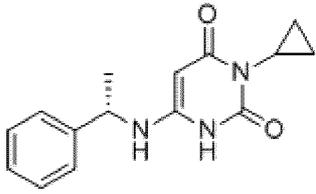
Таблица 1. Соединения и аналитические данные.

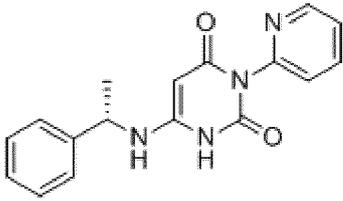
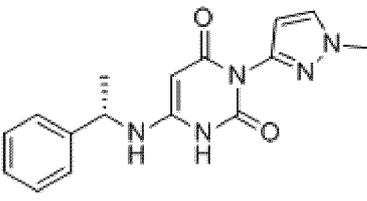
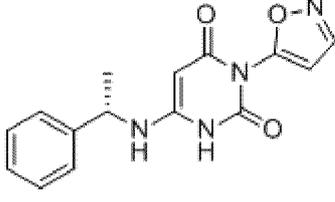
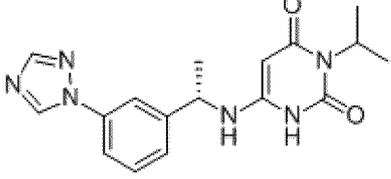
Структура	№ соединения ---- Сравн. пример	Наблюдаемые данные масс и/или ¹ H ЯМР
	19R ---- 1	274 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,42-7,22 (m, 5H), 5,06-4,94 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 1,49 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,36 (m, 6H).

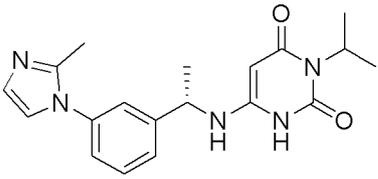
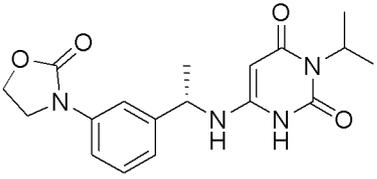
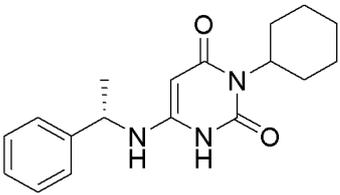
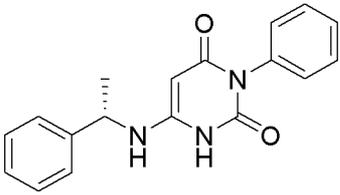
	<p style="text-align: center;">20R ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ ppm 10,39 (br s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 3H), 5,31 (br s, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,48-4,34 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,51 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,44-1,38 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">21 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,26 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,45 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 6H).
	<p style="text-align: center;">22 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,29-7,17 (m, 1 H), 7,00 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 5,05-4,97 (m, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,80-4,74 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 1,45 (d, J=6,7 Гц, 3 H), 1,38-1,34 (m, 6 H).
	<p style="text-align: center;">24 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">288 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,76 (br s, 1H), 7,41-7,13 (m, 5H), 6,50 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,24 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 2H), 1,35-1,10 (m, 6H), 0,83 (m, 3H).

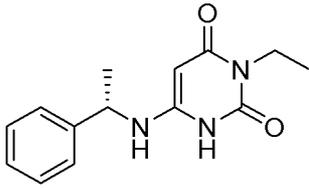
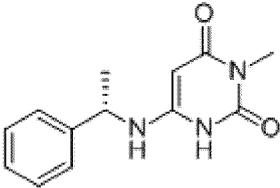
	<p style="text-align: center;">25</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1</p>	<p style="text-align: center;">288 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 7,46-7,29 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,27 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,08 (br s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,46 (m, 3H), 1,29 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">26</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 10,45 (br s, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,16-7,01 (m, 2H), 5,13 (dt, J=13,8, 7,0 Гц, 1H), 4,99 (br s, 1H), 4,74-4,63 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,43 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">27</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 10,28 (br s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,06 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,75 - 4,70 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 1,53 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,46-1,37 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">28</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1</p>	<p style="text-align: center;">308 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ ppm 7,39-7,31 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,50 (q, J=6,7 Гц, 1H), 1,48 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 6H).</p>

	<p style="text-align: center;">29</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ ppm 7,38-7,26 (m, 5H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,56 (dd, J=7,4, 3,9 Гц, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,36 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">30</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ ppm 7,34 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 5,07-4,95 (m, 1H), 4,50 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,48 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,37 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">31</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">4 & 5</p>	<p style="text-align: center;">306 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,70 (br s, 1H), 7,39-7,22 (m, 5H), 5,19-5,07 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,73-4,61 (m, 1H), 1,88 (dq, J=14,3, 7,0 Гц, 2H), 1,45 (m, 6H), 0,96 (t, J=7,4 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">32</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">4 & 5</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,89 (br s, 1 H), 7,40-7,29 (m, 1 H), 7,13-6,95 (m, 3 H), 5,12 (m, 1 H), 5,02-4,87 (m, 1 H), 4,82-4,69 (m, 1 H), 1,59 (d, J=6,7 Гц, 3 H), 1,42 (m, 6 H),</p>
	<p style="text-align: center;">33</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">4 & 5</p>	<p style="text-align: center;">322 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,50 (br s, 1H), 7,30 (dd, J=9,00, 7,83 Гц, 1H), 6,93-6,90 (m, 3H), 5,19-5,04 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,59 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,43 (d, J=7,0 Гц, 6H).</p>

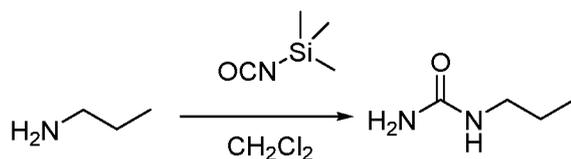
	<p style="text-align: center;">34 ----- 6</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,74 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 1,49-1,42 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,28-1,26 (d, J=6,9 Гц, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">35 ----- 6</p>	<p style="text-align: center;">352 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,59 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,9 Гц, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">36 ----- 1 & 5</p>	
	<p style="text-align: center;">37 ----- 1 & 5</p>	<p style="text-align: center;">272 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).</p>

	<p style="text-align: center;">38</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">15</p>	<p style="text-align: center;">309 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 10,92 (s, 1H), 8,57-8,42 (m, 1H), 7,85 (ddd, J=7,8, 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,46-7,31 (m, 5H), 7,32-7,19 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 4,67-4,52 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">39</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">15</p>	<p style="text-align: center;">312 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 7,65 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 5H), 7,32-7,24 (m, 1H), 6,77 (d, J=5,9 Гц, 1H), 6,04 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,7 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">40</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">15</p>	<p style="text-align: center;">299 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 11,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 4H), 7,31-7,04 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">41</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">17</p>	<p style="text-align: center;">341 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ ppm 10,42 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 1,59 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,44 (m, 6H).

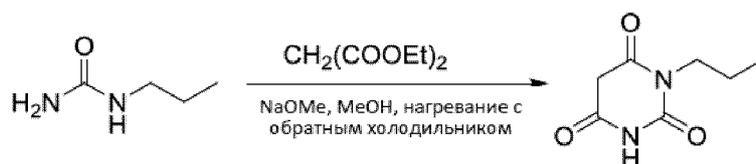
	<p style="text-align: center;">42 ----- 17</p>	<p style="text-align: center;">354 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,44 (d, J=9,2 Гц, 3H), 1,28 (d, J=9,2 Гц, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">43 ----- 17</p>	<p style="text-align: center;">359 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,61 (bs, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,69-4,43 (m, 3H), 4,34 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,28 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">44 ----- 15</p>	<p style="text-align: center;">314 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ ppm 7,28-7,13 (m, 5H), 4,52 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 1H).</p>
	<p style="text-align: center;">45 ----- 15</p>	<p style="text-align: center;">308 (M+H)⁺</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,43-7,17 (m, 6H), 7,12 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,05 (d, J=6,8 Гц, 2H), 5,55 (br s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H).</p>

	46 <hr style="width: 20px; margin: 0 auto;"/> 15	260 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 7,37-7,30 (m, 4H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,81 (q, J= 7,0 Гц, 2H), 1,50 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,11 (t, J=7,0 Гц, 3H).
	47 <hr style="width: 20px; margin: 0 auto;"/> 15	246 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 10,02 (s, 1H), 7,38- 7,30 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,52 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,97 (s, 3H) 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H).

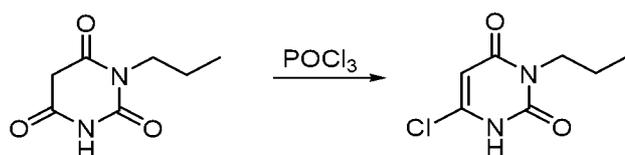
Пример 48. Получение (S)-6-((1-фенилэтил)амино)-3-пропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



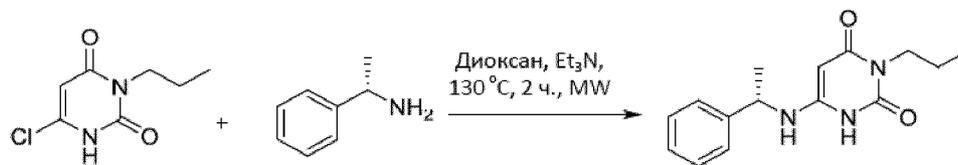
[0122] Соединение 48.1. 1-Пропилмочевина. К перемешиваемому раствору n-пропиламина (2,15 г, 36,5 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (35 мл) при 0°C по каплям добавляли триметилсилилизотиоцианат (4,94 г (чистота 85%), 36,5 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч и затем охлаждали до 0°C. Охлажденную смесь гасили добавлением по каплям CH₃OH (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество суспендировали в Et₂O (30 мл) и фильтровали. Твердое вещество дополнительно промывали Et₂O (30 мл) и сушили с получением 2,0 г (38%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.



[0123] **Соединение 48.2. 1-Пропилпиримидин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трион.** К **48.1** (600 мг, 5,88 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3OH (1 мл) добавляли диэтилмалонат (960 мг, 6,0 ммоль, 1,02 экв.) и метоксид натрия (1 мл, 25% NaOCH_3 в CH_3OH по массе). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали и аккуратно доводили смесь до $\text{pH}=3$ концентрированной HCl . Удаляли летучие вещества и добавляли H_2O (10 мл). Твердое вещество осаждали и фильтровали. Затем дополнительно промывали дополнительным количеством H_2O (10 мл) и сушили с получением 560 мг (56%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

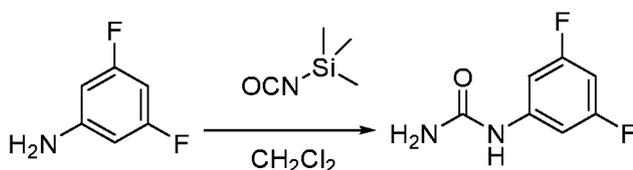


[0124] **Соединение 48.3. 6-Хлор-3-пропилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион.** Соединение **48.2** (560 мг, 3,30 ммоль) и POCl_3 (2 мл) добавляли в толстостенный сосуд под давлением который затем герметизировали. Полученный раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 50 минут за защитным экраном. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли CH_2Cl_2 (30 мл), который затем удаляли при пониженном давлении. Дополнительно один раз осуществляли добавление и выпаривание CH_2Cl_2 (30 мл), а затем полученный остаток разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл). К органическому слою аккуратно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл). Слои разделяли и органические слои дополнительно промывали H_2O (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (силикагель, с использованием 10% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением 160 мг (26%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.



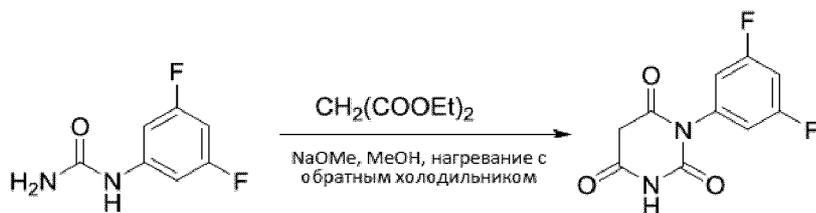
[0125] Соединение 48.3. **(S)-6-((1-фенилэтил)амино)-3-пропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион**. К 48.3 (160 мг, 0,85 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли Et₃N (200 мкл) и (S)- α -метилбензиламин (235 мг, 1,94 ммоль, 2,3 экв.). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и концентрировали. Полученный остаток обрабатывали смесью 8:3 H₂O:CH₃CN, в результате чего происходило осаждение. Твердое вещество фильтровали и последовательно промывали H₂O (10 мл) и EtOAc (10 мл). Твердое вещество сушили с получением 67 мг (29%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 274 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,92 (br s, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 6,54 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,50 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,54 (dd, J=8,0, 6,9 Гц, 2H), 1,42-1,36 (m, 5H), 0,76 (t, J=7,6 Гц, 3H).

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

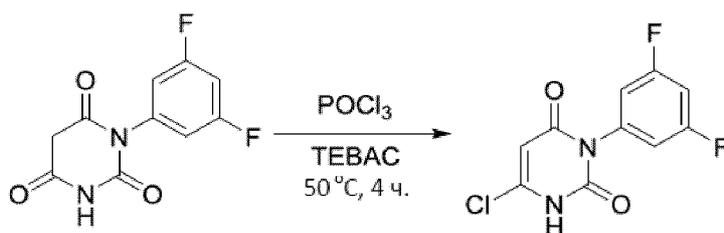


[0126] Соединение 49.1. **1-(3,5-дифторфенил)мочевина**. К перемешиваемому раствору 3,5-дифторанилина (4,0 г, 31 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (50 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре по каплям добавляли триметилсилилизоцианат (3,56 г, 30,90 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и гасили путем добавления по каплям CH₃OH (50 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, элюирование с помощью CHCl₃/CH₃OH (10:1-7:1)) с получением 2,0 г (38%) титульного соединения в виде белого

твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 1H), 6,07 (br s, 2H).

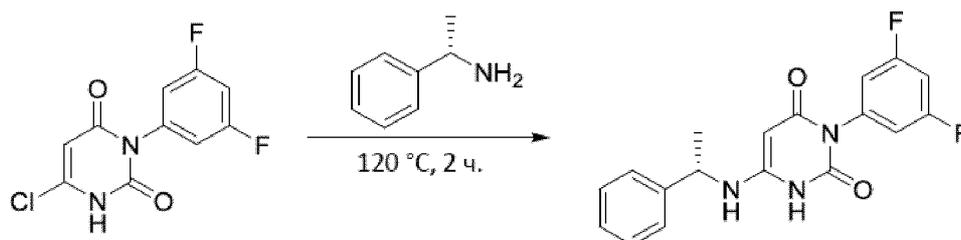


[0127] Соединение 49.2. 1-(3,5-Дифторфенил)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. К перемешиваемому раствору 49.1 (1,6 г, 0,0093 моля, 1,1 экв.) в CH_3OH (20 мл) добавляли диэтилмалонат (1,4 г, 0,0087 моля, 1,0 экв.) и метоксид натрия (1,25 г, 0,0231 моля, 2,7 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C . После охлаждения до температуры окружающей среды аккуратно доводили pH до 5 с применением водной 1 Н HCl. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали CH_3OH (50 мл) и полученное твердое вещество выделяли фильтрованием с получением 700 мг (31%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 11,66 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 3,77 (s, 2H).



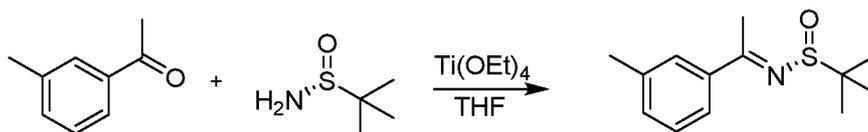
[0128] Соединение 49.3. 6-Хлор-3-(3,5-дифторфенил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В 25-мл круглодонную колбу в атмосфере аргона, содержащую 49.2 (740 мг, 3,08 ммоль, 1,00 экв.) добавляли триэтилбензиламмония хлорид (840 мг, 1,20 экв.) и POCl_3 (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 50°C . Реакционную смесь охлаждали и гасили аккуратным добавлением воды/льда (20 мл). Доводили pH раствора до 5 при

помощи 2 N гидроксида натрия. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×10 мл) и объединяли органические слои. Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Это давало 500 мг (неочищенного) титульного соединения в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 12,60 (br, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,05 (s, 1H).



[0129] Соединение 49. (*S*)-3-(3,5-дифторфенил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К 49.3 (200 мг, 0,77 ммоль) добавляли (*S*)- α -метилбензиламин (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Реакционную смесь разбавляли DMF (3 мл) и неочищенный продукт (100 мг) очищали с помощью препаративной RP-HPLC со следующими условиями: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, H₂O с 0,05%TFA и CH₃CN (40,0% CH₃CN до 90,0% за 10 мин.). Это давало 21,6 мг (8%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES⁺) 344 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,25 (br s, 1H), 7,38-7,35 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,76 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,59 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 4,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 1,42 (d, J=6,7 Гц, 3H).

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



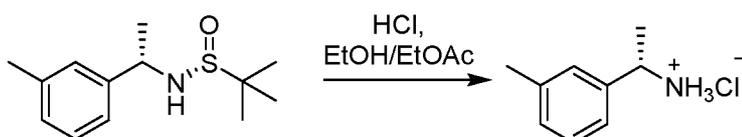
[0130] Соединение 50.1. (*R,E*)-2-метил-N-(1-(*m*-толил)этилиден)пропан-2-сульфинамид. К перемешиваемому раствору 1-(3-метилфенил)этанона (1,61 г, 12,0 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (1,94 г, 14 ммоль, 1,33 экв.) в THF (50 мл) по каплям добавляли Ti(OEt)₄ (3,19 г, 14 ммоль, 1,17

экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 60°C, охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали и полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, элюирование 0–5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением 1,51 г (53%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 238 (M+H)⁺.



[0131] Соединение 50.2. (*R*)-2-метил-*N*-(*S*)-1-(*m*-толил)этил)пропан-2-сульфинамид.

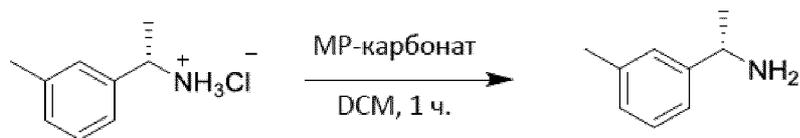
К раствору 50.1 (1,51 г, 6,37 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C в атмосфере N_2 добавляли *L*-селектрид (по каплям, 10 мл, 1,0 М в THF, 10 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0°C, перемешивали в течение 1 ч и тщательно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно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



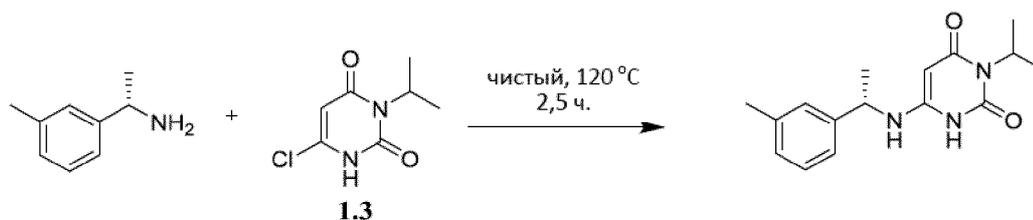
[0132] Соединение 50.3. (*S*)-1-(*m*-толил)этан-1-амина гидрохлорид.

К абсолютному EtOH (10 мл) добавляли AcCl (1,5 мл, по каплям). Смесь перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли к 50.2 (0,85 г, 3,56 ммоль) в EtOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды и концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в Et_2O и фильтровали. Твердое вещество промывали дополнительным количеством Et_2O и сушили с получением 402 мг

(66%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 136 (M+H)⁺.



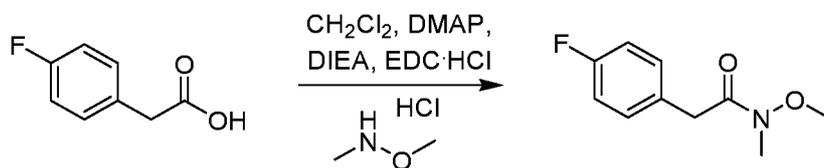
[0133] Соединение 50.4. (S)-1-(m-толил)этан-1-амин. К перемешиваемому раствору 50.3 (205 мг, 1,20 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли MP-карбонат (1,0 г, 3,18 ммоль/г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем фильтровали. Гранулы твердого вещества промывали дополнительными 10 мл CH₂Cl₂ и объединенные фильтраты концентрировали с получением титульного соединения, которое было направлено далее без какой-либо очистки.



[0134] Соединение 50. (S)-3-изопропил-6-((1-(m-толил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К 50.4 (предположительно ~1,2 ммоль, исходя из предыдущей реакции, 2,0 экв.) в 0,5-2,0 мл пробирке для микроволнового реактора добавляли соединение 1.3 (110 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.). Пробирку для микроволнового реактора герметизировали и нагревали при 120°C за защитным экраном в течение 2,5 ч. После остывания (до ~60°C) к реакционной смеси добавляли NMP (2,5 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком и нагревали (до ~60°C) до полного растворения твердого вещества. Полученный раствор охлаждали до 40°C и добавляли смесь 3:1 H₂O/CH₃CN (5 мл). Твердое вещество осаждали и собирали фильтрованием. Светло-бежевое твердое вещество далее промывали H₂O и сушили с получением 97 мг (57%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 288 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,73 (br s, 1H), 7,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,45

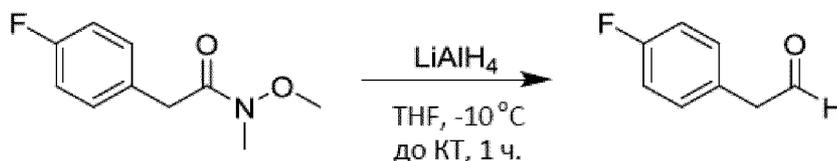
(d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,42 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).

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



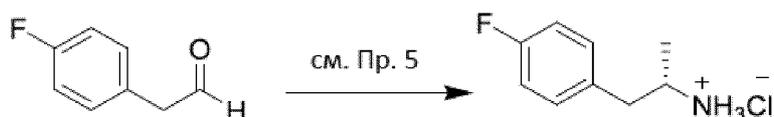
[0135] Соединение 51.1. 2-(4-Фторфенил)-N-метокси-N-

метилацетамид. К перемешиваемому раствору 2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (15 г, 97,32 ммоль, 1,00 экв.) в CH_2Cl_2 (300 мл) добавляли метокси(метил)амин гидрохлорид (11,1 г, 113,79 ммоль, 1,20 экв.), 4-диметиламинопиридин (12 г, 98,22 ммоль, 1,00 экв.), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (28,2 г, 147,10 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (37,5 г, 290,14 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли EtOAc (150 мл). Органические слои промывали водной 1 Н HCl (2×150 мл) и соевым раствором (2×150 мл). Затем их сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, элюируя EtOAc/петролейным эфиром (1:3)). Это давало 18 г (88%) титульного соединения в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 7,29-7,25 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

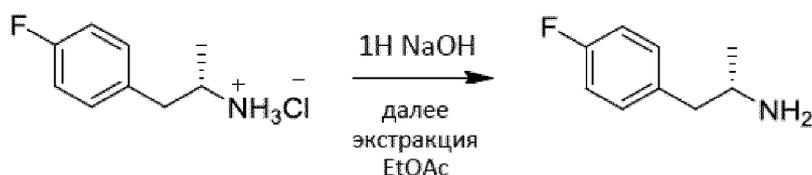


[0136] Соединение 51.2. 2-(4-Фторфенил)ацетальдегид. К перемешиваемому раствору 51.1 (3 г, 15,21 ммоль, 1,00 экв.) в THF (60 мл) в атмосфере аргона при -10°C добавляли LiAlH_4 (1,15 г, 30,30 ммоль, 2,00 экв.) несколькими порциями (ОСТОРОЖНО...ЭКЗОТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ). Полученный раствор

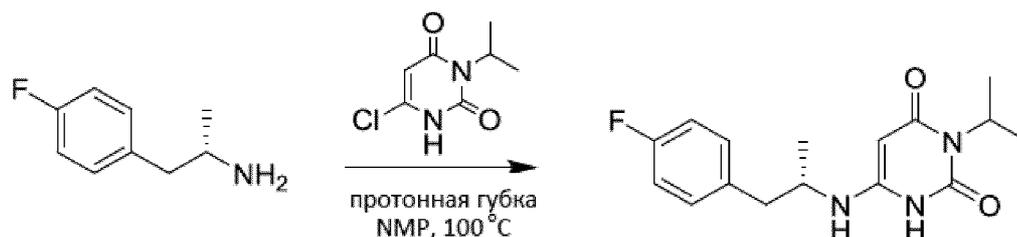
перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до -10°C . Затем реакционную смесь гасили аккуратным добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (50 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и экстрагировали фильтрат EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,5 г (неочищенного) титульного соединения в виде желтого масла.



[0137] Соединение 51.3. (*S*)-1-(4-фторфенил)пропан-2-амин гидрохлорид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 5.3, с использованием 51.2 вместо 3,5-дифторбензальдегида. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 154 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



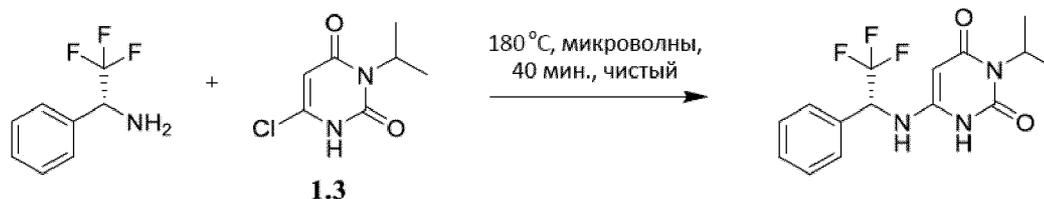
[0138] Соединение 51.4. (*S*)-1-(4-фторфенил)пропан-2-амин. К водному раствору 1 Н NaOH (5 мл) добавляли 51.3 (300 мг, 1,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение одного часа при 25°C . Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 160 мг (65%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES^+) 154 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



[0139] Соединение 51. (*S*)-6-((1-(4-фторфенил)пропан-2-ил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К

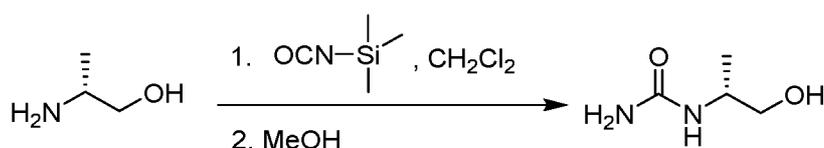
перемешиваемому раствору 51.4 (160 мг, 1,04 ммоль, 2,00 экв.) в NMP (0,5 мл) добавляли 1.3 (99 мг, 0,52 ммоль, 1,00 экв.) и протонную губку (168 мг, 0,78 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток (100 мг) очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением 30 мг (19%) титульного соединения в виде серого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 306 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,81 (br s, 1H), 7,27 (dd, J=8,8, 5,6 Гц, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 5,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 2,74 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 3H).

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



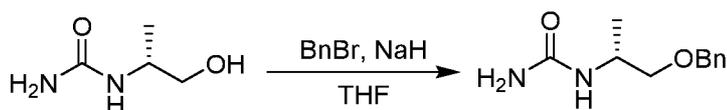
[0140] В 0,2-0,5 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли 1.3 (85 мг, 0,45 ммоль) и (R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтан-1-амин (200 мкл, избыток). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 180°C в микроволновом реакторе в течение 40 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем добавляли NMP (1 мл) до полного растворения твердого вещества. Далее добавляли 2:1 смесь H₂O/CH₃CN (6 мл), в результате чего происходило осаждение. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали H₂O и сушили с получением 50 мг (34%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 328 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,79 (br s, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 5,66-5,56 (m, 2H), 4,92-4,87 (m, 2H), 1,28-1,25 (m, 6H).

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



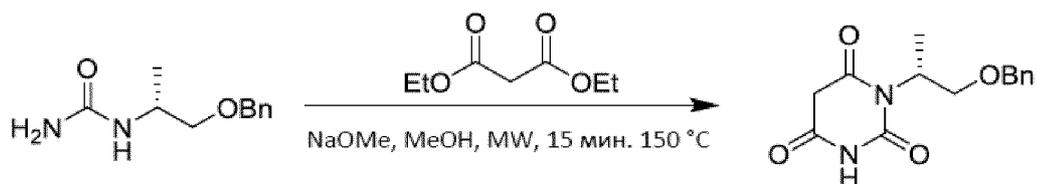
[0141] Соединение 53.1. (R)-1-(1-гидроксипропан-2-

ил) мочевина. К перемешиваемому раствору (R)-(-)-2-амино-1-пропанола (0,65 г, 8,68 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл) в атмосфере N_2 при 0°C по каплям добавляли триметилсилилизотиоцианат (1,00 г, 8,68 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, медленно нагревая до комнатной температуры. После охлаждения до 0°C по каплям добавляли CH_3OH (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения (1,02 г, 99%) в виде белого твердого вещества.

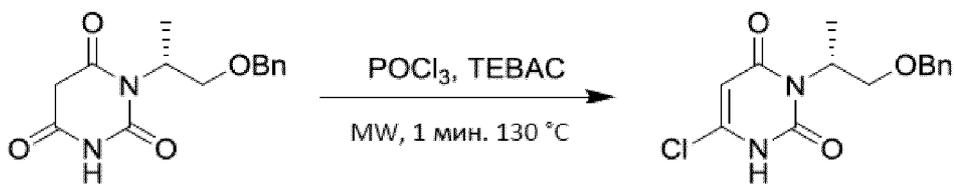


[0142] Соединение 53.2. (R)-1-(1-(бензилокси)пропан-2-

ил) мочевина. К суспензии гидроксида натрия (0,52 г, 13,2 ммоль, 1,5 экв.) в THF (10 мл) при 0°C добавляли 53.1 (1,02 г, 8,67 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при 0°C в атмосфере N_2 и затем добавляли бромистый бензил (1,03 мл, 8,67 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, медленно нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили H_2O (3 мл) и экстрагировали в EtOAc (15 мл), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (10% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением 510 мг (28%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 209 (M+H)⁺. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 7,42-7,27 (m, 5H), 4,79 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,52 (d, $J=2,7$ Гц, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,51 (dd, $J=9,4, 3,9$ Гц, 1H), 3,40 (dd, $J=9,2, 5,3$ Гц, 1H), 1,19 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

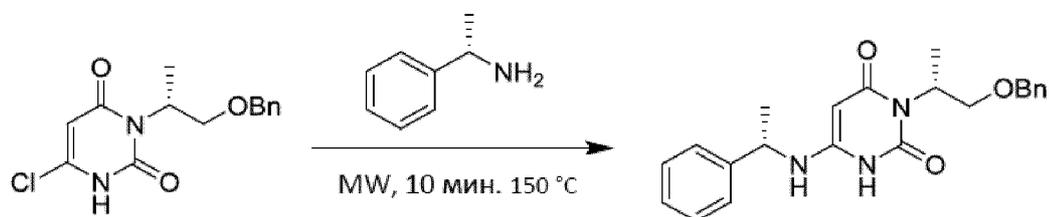


[0143] Соединение 53.3. (R)-1-(1-(бензилокси)пропан-2-ил)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. В пробирку для микроволнового реактора, содержащую 53.2 (0,51 г, 2,42 ммоль, 1 экв.) в CH_3OH (10 мл), добавляли диэтилмалонат (2,55 г, 2,55 ммоль, 1,05 экв.) и далее метоксид натрия (25% по массе раств. в CH_3OH , 1,31 г, 6,06 ммоль, 2,5 экв.). Закрывали пробирку и нагревали реакционную смесь в микроволновом реакторе в течение 15 минут при 150°C . После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили H_2O (2 мл) и доводили pH до 3 концентрированной HCl . Реакционную смесь переносили в круглодонную колбу и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением 0,62 г (92%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 277 (M+H)⁺. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,52 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,45 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,02 (t, J=9,8 Гц, 1H), 3,56 (q, J=1,57 Гц, 2H), 1,37 (d, J=7,00 Гц, 3H).



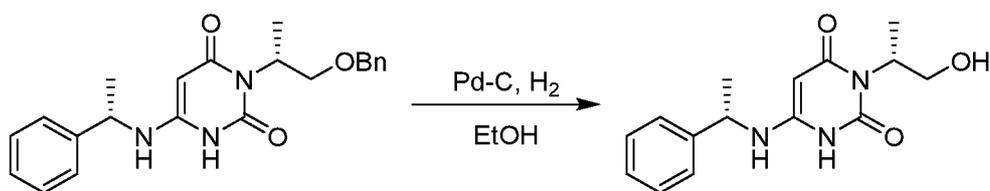
[0144] Соединение 53.4. (R)-3-(1-(бензилокси)пропан-2-ил)-6-хлорпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В пробирку для микроволнового реактора, содержащую 53.3 (0,25 г, 0,91 ммоль, 1 экв.), добавляли триэтилбензиламмония хлорид (0,28 г, 1,26 ммоль, 1,4 экв.) и POCl_3 (1 мл). Накрывали пробирку и нагревали реакционную смесь в микроволновом реакторе в течение 1 минуты при 130°C .

Реакционную смесь переносили в круглодонную колбу и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и аккуратно добавляли воду (2 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли и органический слой сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением 150 мг (55%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 295 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 10,27 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 5H), 5,32-5,21 (m, 2H), 4,57 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,48 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,10 (dd, J=10,0, 9,2 Гц, 1H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 3H).



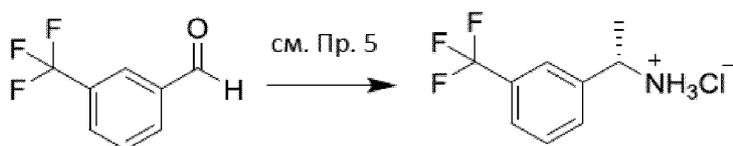
[0145] Соединение 53. 3-((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)-6-(((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В пробирку для микроволнового реактора, содержащую (S)- α -метилбензиламин (1,5 мл), добавляли 53.4 (0,12 г, 0,42 ммоль). Накрывали пробирку и нагревали реакционную смесь в микроволновом реакторе в течение 10 минут при 150°C. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через пробку с силикагелем (10% CH_3OH в CH_2Cl_2) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и промывали 10% HCl (5 мл). Органический слой сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 150 мг (94%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 380 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 9,96 (br s 1H), 7,35-7,24 (m, 10H), 4,70 (br s, 1H), 4,53-4,41 (m, 4H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 1,49 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H).

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

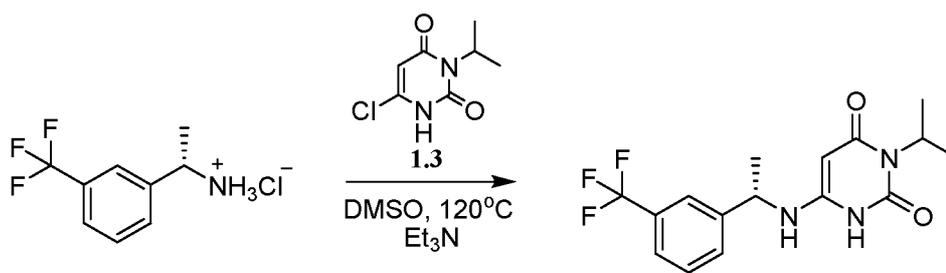


[0146] К раствору **53** (0,10 г, 0,26 ммоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) добавляли палладий на угле (загрузка 10% по массе (на сухое вещество), активированный уголь в качестве матрицы, влажный наполнитель, тип Degussa, 0,025 г). Реакционную колбу продували азотом и затем оснащали баллоном с $H_{2(g)}$. Реакционную смесь откачивали и наполняли $H_{2(g)}$. Такой процесс откачки/продувки повторяли три раза и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. После продувки азотом реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в CH_3CN (2 мл) и осадок выделяли фильтрованием. Осадок растворяли в $CH_2Cl_2:CH_3OH$ (1:1, 2 мл) и фильтровали через 0,2 мкм PTFE 25 мм фильтр и концентрировали при пониженном давлении с получением 27 мг (35%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 290 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ ppm 9,67 (s, 1H), 7,35–7,24 (m, 5H), 5,64 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,08–5,04 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,42–4,35 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,04–3,91 (m, 1H), 3,78–3,68 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,70 Гц, 3H), 1,35 (d, J=7,00 Гц, 3H).

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



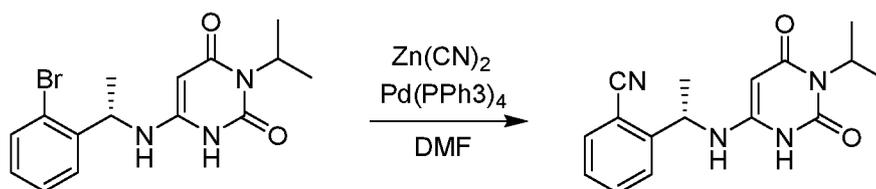
[0147] Соединение **55.1**. (S)-1-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-амина гидрохлорид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения **5.3**, с использованием 3-(трифторметил)бензальдегида вместо 3,5-дифторбензальдегида.



[0148] Соединение 55. *(S)*-3-изопропил-6-((1-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К перемешиваемому раствору **55.1** (59,8 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.) в DMSO (1,5 мл) в инертной атмосфере аргона добавляли Et₃N (0,2 мл) и **1.3** (50 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 120°C на масляной бане. После охлаждения смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток (75 мг) очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением 6,5 мг (7%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 342 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 3H), 7,20 (br, 1H), 6,02 (br, 1H), 4,96 (dt, J=10,1, 5,1 Гц, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 1,44 (d, J= 6,8 Гц, 3H), 1,31-1,28 (m, 6H).

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

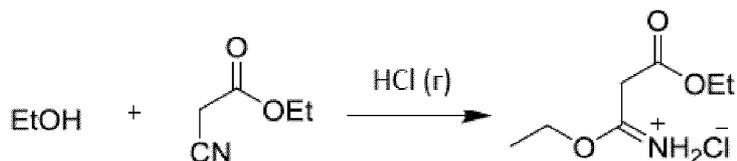


56.1

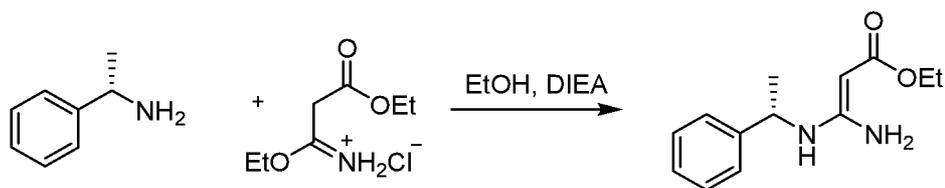
[0149] Промежуточные соединения **56.1** получали с применением процедур, аналогичных процедурам, применяемым для получения соединения **35**, с использованием **1.3** и *(S)*-1-(2-бромфенил)этан-1-амингидрохлорида (синтезированного из соответствующего 2-бромбензальдегида с применением способов, описанных для примера 6.3). К перемешиваемому раствору **56.1** (40 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (2 мл) добавляли Zn(CN)₂ (20 мг, 0,17 ммоль, 1,50 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (131 мг, 0,11 ммоль, 0,20 экв.). **ОСТОРОЖНО: РЕАКЦИЯ С ЦИАНИДОМ.** Полученный раствор

перемешивали в атмосфере аргона при 100°C на масляной бане в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором FeSO₄ (5 мл). Полученную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором FeSO₄ (2×20 мл). Органический слой сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (5 мг) очищали с помощью препаративной хиральной HPLC со следующими условиями: колонка Phenomenex Lux-2 5u Cellulose-2, 30×150 мм; подвижная фаза, гексан и EtOH (удерживание 50,0% EtOH за 35 мин.); с получением 2,1 мг (6%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 299 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃CN): δ ppm 8,59 (br s, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 5,09-4,94 (m, 3H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,34-1,26 (m, 6H).

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

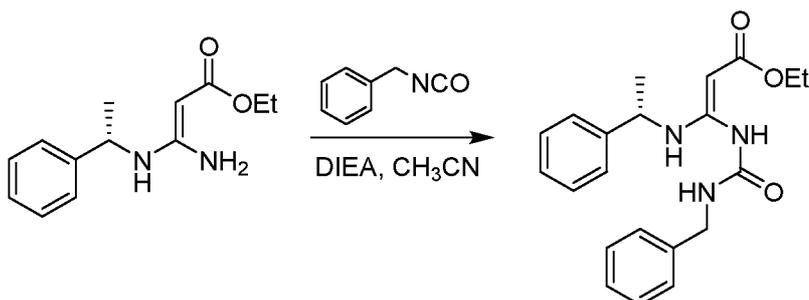


[0150] **Соединение 57.1. 3-Этоксипропан-1-иминия хлорид.** К перемешиваемому раствору этилцианоацетата (5,0 г, 44 ммоль) в безводном Et₂O (5 мл) добавляли абсолютный EtOH (3 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и барботировали газообразным HCl в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Образовавшийся белый осадок фильтровали и промывали Et₂O (40 мл) и сушили с получением (6,99 г) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 160 (M+H)⁺.



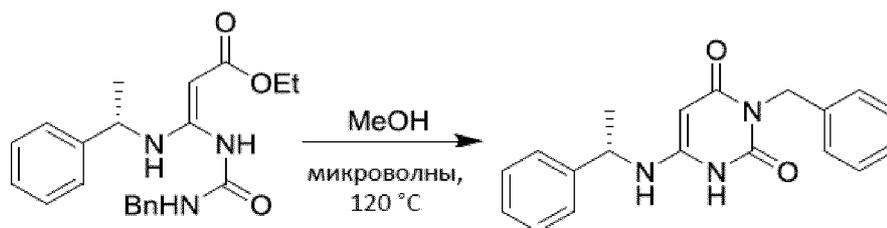
[0151] **Соединение 57.2. Этил-(S,E/Z)-3-амино-3-((1-фенилэтил)амино)акрилат.** К перемешиваемому раствору 57.1 (585

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



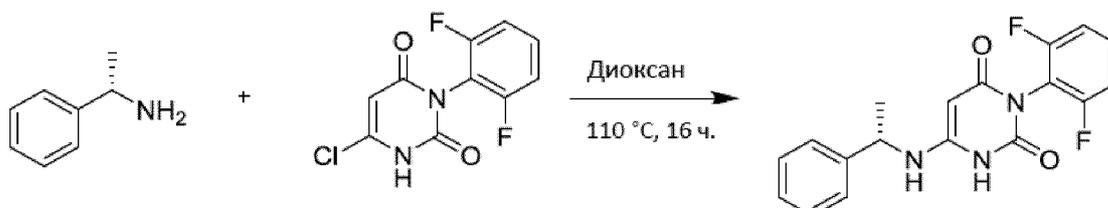
[0152] Соединение 57.3. Этил-(*S,Z*)-3-(3-бензилуреидо)-3-((1-фенилэтил)амино)акрилат.

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



[0153] Соединение 57.3. (S)-3-бензил-6-(1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Проводили две реакции, а затем объединяли, поскольку в результате обеих получали продукт (с помощью HPLC). В первой реакции использовали 1/3 неочищенного 57.3 в CH₃OH (1 мл). Нагревали его в микроволновом реакторе при 120°C в течение 10 мин. Оставшиеся 2/3 неочищенного 57.3 в CH₃OH (2 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. После охлаждения до температуры окружающей среды объединяли продукты реакции и удаляли CH₃OH при пониженном давлении. 50/50 смесь CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA (5 мл) добавляли к полученному осадку. Твердое вещество осаждали и фильтровали. Полученное коричневое твердое вещество промывали EtOAc с получением 7 мг титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 322 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,05 (br s, 1H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 6H), 6,61 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,52 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,42 (d, J=2,3 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,7 Гц, 3H).

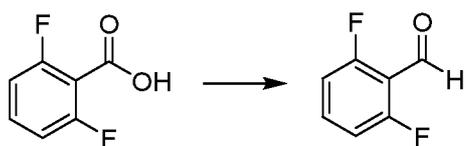
Пример 58. Получение (S)-3-(2,6-дифторфенил)-6-(1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (58).



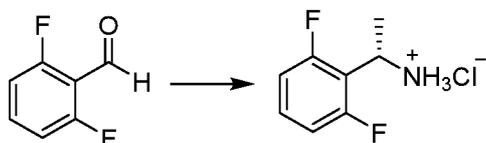
[0154] Титульное соединение синтезировали согласно немного измененной процедуре, описанной в примере 50. В данном случае в качестве растворителя использовали 1,4-диоксан и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Полученную смесь

охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением 19 мг титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 344 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,44 (br s, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 3H), 7,34-7,16 (m, 3H), 6,91 (br s, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 1,43 (d, J=6,7 Гц, 3H).

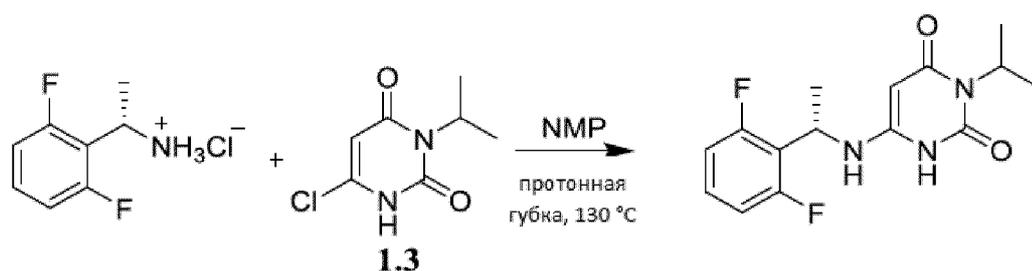
Пример 59. Получение (S)-6-((1-(2,6-дифторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



[0155] Соединение 59.1. 2,6-Дифторбензальдегид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 51.2. В этом случае вместо 2-(4-фторфенил)уксусной кислоты использовали коммерчески доступную 2,6-дифторбензойную кислоту. errH



[0156] Соединение 59.2. (S)-1-(2,6-дифторфенил)этан-1-амин гидрохлорид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 5.3. В этом случае вместо 3,5-дифторбензальдегида использовали 59.1. errH

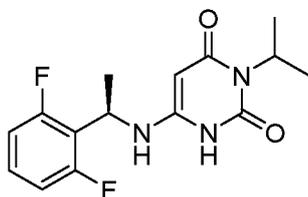


[0157] Соединение 59. (S)-6-((1-(2,6-дифторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

Реакцию 59.1 с 1.3 проводили таким же образом, как в случае описанной в примере 51 процедуры. Реакционную смесь нагревали при 130 °C в течение 5 ч. Анализ реакционной смеси с помощью хиральной HPLC выявил значительные количества энантиомера.

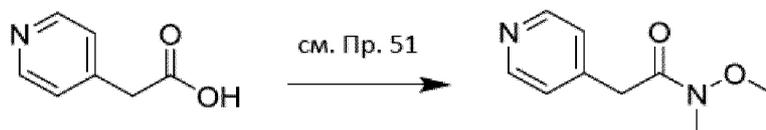
Разделение энантимеров осуществляли с использованием препаративной хиральной HPLC с изократической смесью EtOH: гексан (1:4) в качестве элюента из колонки Phenomenex Lux-2 5 μ Cellulose-2, 30*150 мм (цикл 40 мин.). LC/MS: масса/заряд (ES+) 310 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,80 (br s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,79 (quint, J=7,6 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,56 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).

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

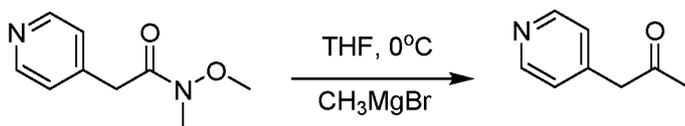


[0158] Титульное соединение образовывалось как побочный продукт при химическом анализе, проведенном в примере 59. Его выделяли с помощью препаративной хиральной HPLC с изократической смесью EtOH: гексан (1: 4) в качестве элюента из колонки Phenomenex Lux-2 5 μ Cellulose-2, 30*150 мм (цикл 40 мин.). LC/MS: масса/заряд (ES+) 310 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,98-9,61 (br, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,79 (quint, J=7,6 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,56 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).

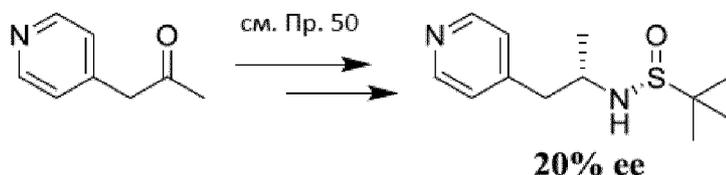
Пример 61. Получение (S)-3-изопропил-6-((1-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



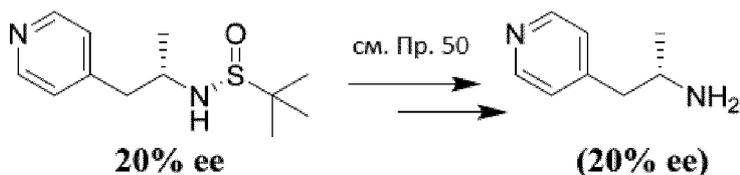
[0159] Соединение 61.1. N-метокси-N-метил-2-(пиридин-4-ил)-ацетамид. Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 51.1. В этом случае вместо 2-(4-фторфенил)уксусной кислоты использовали коммерчески доступную 4-пиридинуксусную кислоту.



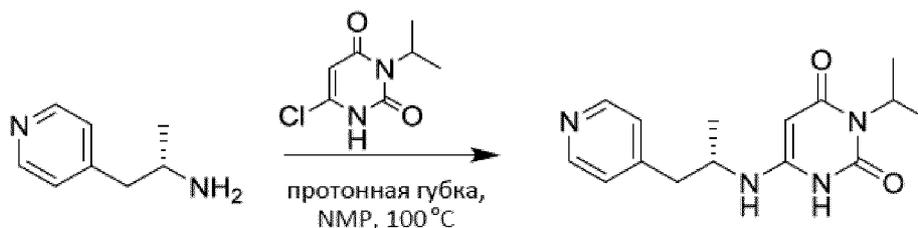
[0160] **Соединение 61.2. 1-(пиридин-4-ил)пропан-2-он.** В 250-мл круглодонную колбу с 3 горлышками, которую продували и в которой поддерживали атмосферу аргона, добавляли THF (70 мл) и N-метокси-N-метил-2-(пиридин-4-ил)ацетамид (7,0 г, 0,039 моля, 1,0 экв.). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли CH₃MgBr (3 М в THF, 65 мл, 5,0 экв.). Полученный раствор нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением насыщенного NH₄Cl (водн., 100 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1)) с получением 2,7 г (51%) титульного соединения в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 8,58 (m, 2H), 7,17 (d, J=0,4 Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).



[0161] **Соединение 61.3. (R)-2-метил-N-((S)-1-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)пропан-2-сульфинамид.** Титульное соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 50, с использованием 61.2 вместо 1-(3-метилфенил)этанона. В данном случае в результате восстановления с использованием L-селектрида выделяли титульное соединение (61.3) (энантиомерный избыток 20%).



[0162] Соединение 61.4. (*S*)-1-(пиридин-4-ил)пропан-2-амин. Титульное соединения получали с использованием двухстадийной процедуры, описанной в примере 5. Сначала сульфонамид 61.3 превращали в хлористоводородную соль путем обработки HCl в 1,4-диоксане (см. протокол для соединения 5.3). Далее в результате обработки хлористоводородной соли свободным основанием (см. протокол для соединения 5) получали титульное соединение (~20%, э.и.).



[0163] Соединение 61. (*S*)-3-изопропил-6-((1-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Титульное соединение получали согласно протоколу, описанному для 51. В этом случае реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток (100 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 13,1 мг титульного соединения в виде смеси энантиомеров. Энантиомеры (13,1 мг) разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC с колонкой Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм с использованием изократической смеси EtOH: гексан (1: 3) в качестве элюента (цикл 20 мин.). Это давало 8,2 мг (8%) титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 289 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ ppm 8,41 (d, J=5,7 Гц, 2H), 7,29 (d, J=6,0 Гц, 2H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 2H), 1,36 (d, J=7,2 Гц, 6H), 1,12 (d, J=7,2 Гц, 3H).

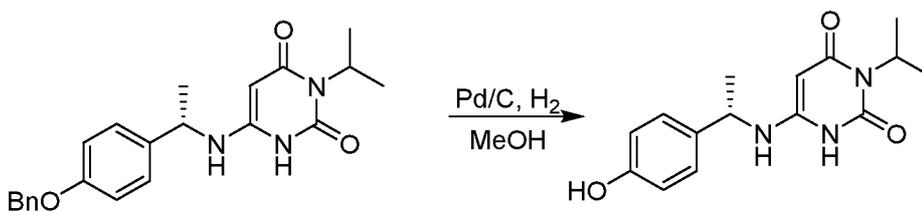
Слои разделяли и слой EtOAc промывали солевым раствором и концентрировали с получением 280 мг (92%) титульного соединения, которое использовали без дополнительной очистки. LC/MS: масса/заряд (ES+) 228 (M+H)⁺.



[0168] Соединение 62. (S)-6-((1-(4-(бензилокси)фенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-

дион. В 0,5-2,0 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли 1,4-диоксан (1 мл), 62.4 (280 мг, 1,23 ммоль), 1.3 (250 мг, 1,33 ммоль) и DIEA (400 мкл). Реакционную смесь закрывали, нагревали при 135°C в микроволновом реакторе в течение 1,5 ч, охлаждали и затем концентрировали. Неочищенную реакционную смесь обрабатывали 50/50 CH₃CN/H₂O (0,1% TFA), что приводило к осаждению. Твердое вещество выделяли фильтрованием и сушили с получением 45 мг (10%) белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 380 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,73 (br, 1H), 7,43-7,29 (m, 5H), 7,23 (d, J=14,5 Гц, 2H), 6,97 (d, J=14,5 Гц, 2H), 6,42 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,42 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 1,35 (d, J=6,7 Гц, 3H), (m, 1H) 1,27-1,23 (m, 6H).

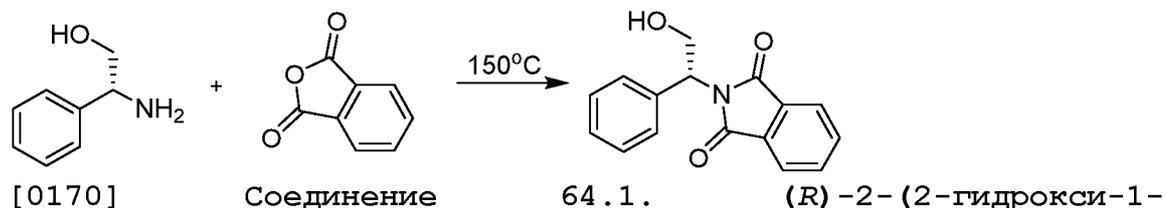
Пример 63. Получение (S)-6-((1-(4-гидроксифенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (63).



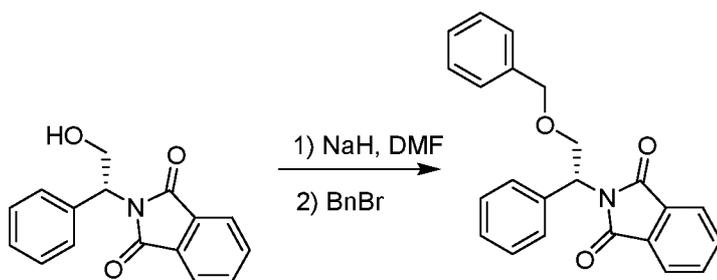
[0169] К перемешиваемому раствору 62 (43 мг, 0,11 ммоль) в CH₃OH (20 мл) добавляли палладий на угле (50 мг, загрузка 10% по массе (на сухое вещество), активированный уголь в качестве матрицы, влажный наполнитель, тип Degussa). Сосуд продували

азотом, а затем водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 2 ч. После продувки системы азотом смесь фильтровали через целит и концентрировали. Полученное твердое вещество растворяли в 8 мл CH_3CN и затем добавляли 20 мл H_2O (0,1% TFA). Раствор замораживали и лиофилизировали с получением 29 мг (90%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 290 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,70 (br, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,71 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,36 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).

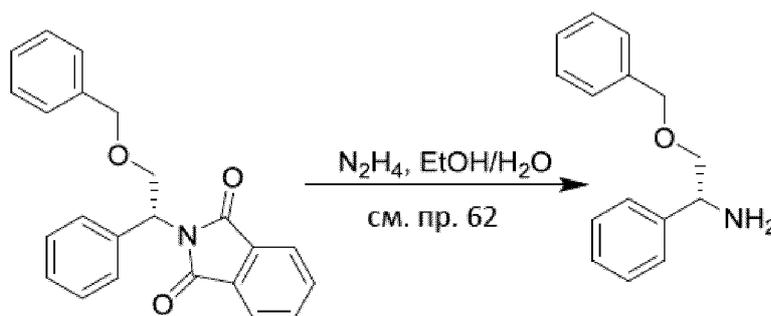
Пример 64. Получение (R)-6-((2-(бензилокси)-1-фенилэтил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



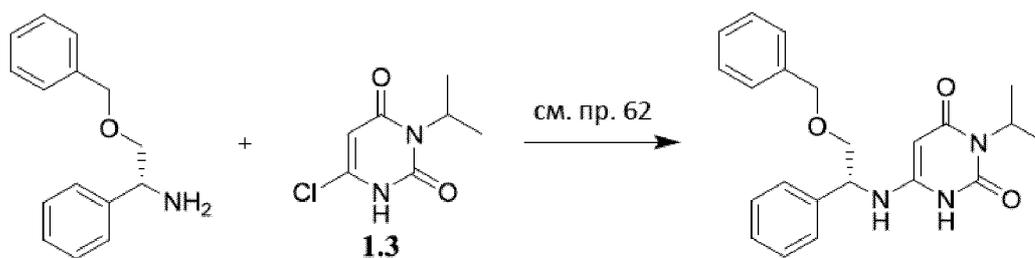
фенилэтил)изоиндолин-1,3-дион. В 2,0-5,0 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли (R)-2-амино-2-фенилэтан-1-ол (1,53 г, 0,0112 моля) и фталиевый ангидрид (1,65 г, 0,0112 моля). Реакционную смесь накрывали и нагревали до 150°C в течение 2 минут в микроволновом реакторе. Смесь охлаждали и разбавляли CH_3CN (2 мл), повторно закрывали и нагревали микроволновом реакторе второй раз при 140°C в течение 20 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество суспендировали в EtOAc (50 мл). Органический слой промывали 5% $NaHCO_3$ (водн.), H_2O и соевым раствором, сушили с помощью безводного $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, элюируя CH_3OH в CH_2Cl_2 (0-5%)) с получением 2,81 г (94%) титульного соединения. LC/MS: масса/заряд (ES+) 268 (M+H)⁺.



[0171] Соединение 64.2. (*R*)-2-(2-(бензилокси)-1-фенилэтил)изоиндолин-1,3-дион. Титульное соединение получали таким же образом, как и для процедуры, описанной для 62.3. Однако в данном случае вместо K_2CO_3 применяли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 1,2 экв.). В частности, NaH добавляли при $0^\circ C$ и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали обратно до $0^\circ C$ и затем добавляли бромистый бензил (1,2 экв.). После процедуры выделения, описанной для 62.3, проводили флеш-хроматографию (силикагель, элюируя CH_2Cl_2) с получением титульного соединения с выходом 59%. LC/MS: масса/заряд (ES+) 358 (M+H)⁺. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ ppm 7,84–7,79 (m, 2H), 7,72–7,67 (m, 2H), 7,52–7,48 (m, 2H), 7,37–7,20 (m, 8H), 5,62 (dd, $J=10,2, 5,9$ Гц, 1H), 4,63 (t, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,06–4,01 (m, 1H).



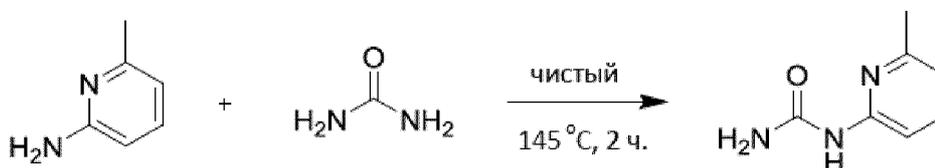
[0172] Соединение 64.3. (*R*)-2-(2-(бензилокси)-1-фенилэтан-1-амин. Титульное соединение получали таким же образом, как и для процедуры, описанной для 62.4. LC/MS: масса/заряд (ES+) 228 (M+H)⁺. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ ppm 7,40–7,24 (m, 10H), 4,56 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,25 (dd, $J=8,8, 3,7$ Гц, 1H), 3,65–3,60 (m, 1H), 3,49–3,44 (m, 1H).



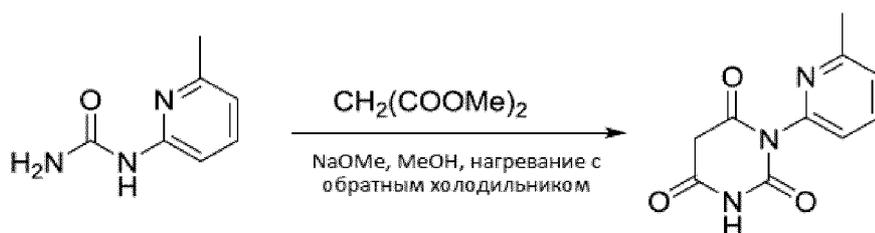
[0173] Соединение 64. (R)-6-((2-(бензилокси)-1-

фенилэтил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Титульное соединение получали таким же образом, как и для процедуры, описанной для 62. При этом в данном случае реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 1 ч. После охлаждения неочищенную реакционную смесь обрабатывали 50/50 CH₃CN/H₂O (0,1% TFA), что приводило к осаждению. LC/MS: масса/заряд (ES+) 380 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br, 1H), 7,36-7,26 (m, 10H), 6,62 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,50 (dd, J=12,0, 2,0 Гц, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H) 1,27-1,23 (m, 6H).

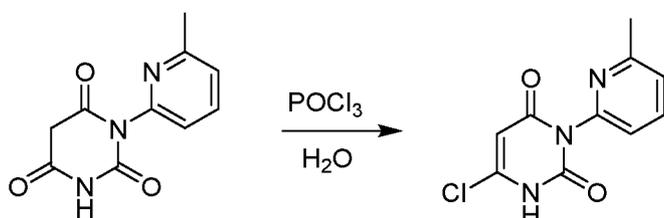
Пример 65. Получение (S)-3-(6-метилпиримидин-2-ил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



[0174] Соединение 65.1. 1-(6-Метилпиримидин-2-ил)мочевина. В 25-мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу аргона, добавляли мочевину (1,48 г, 24,64 ммоль, 1,00 экв.) и 6-метилпиримидин-2-амин (3 г, 27,74 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 145°C. После охлаждения неочищенный продукт (4 г) очищали с применением колонки CombiFlash: C18 силикагель; с использованием в качестве подвижной фазы CH₃CN: H₂O=0:100 до CH₃CN: H₂O=50:50 в течение 40 мин. В результате этого выделяли 1,2 г (32%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,07 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

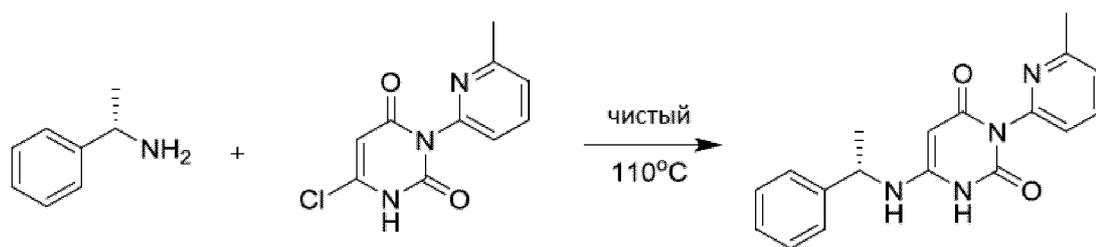


[0175] **Соединение 65.2. 1-(6-Метилпиридин-2-ил) пиридин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трион.** Титульное соединение получали таким же образом, как и для процедуры, описанной для 1.2. При этом в данном случае после перемешивания в течение ночи при 65°C реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт осаждали из CH₃OH:Et₂O (1:50). Твердое вещество собирали фильтрованием и растворяли в CH₃OH (50 мл). Значение pH раствора довели до 7 с помощью катионной ионообменной смолы (Dowex 50WX8-100, 5 г). Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 0,5 г (29%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,27 (br s, 1H), 7,69 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).



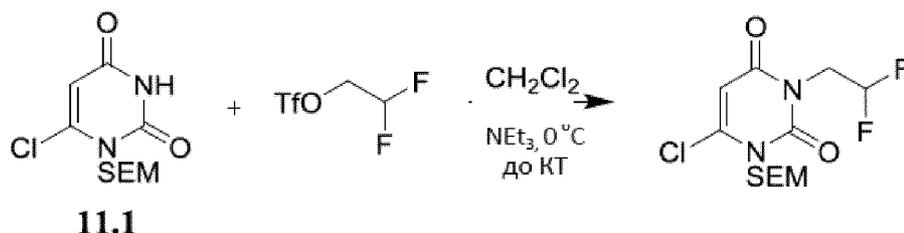
[0176] **Соединение 65.3. 6-Хлор-3-(6-метилпиридин-2-ил) пиридин-2,4(1Н,3Н)-дион.** К перемешиваемому раствору 65,2 (500 мг, 2,28 ммоль, 1,00 экв.) в POCl₃ (5 мл) при 0°C добавляли каплю (~20 мкл) H₂O. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 мин., нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток тщательно растворяли в 10 мл ледяной воды. pH довели до 7 с помощью анионной ионообменной смолы (активированная 201×4(711) сильноосновная анионообменная смола на стирольной основе 20 г) и фильтровали твердые вещества. Фильтрат концентрировали при

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



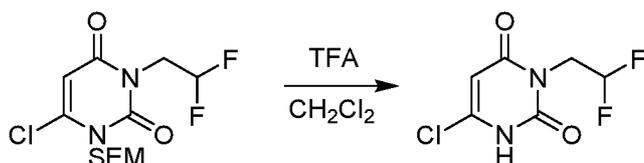
[0177] **Соединение 65.** (S)-3-(6-метилпиридин-2-ил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В 10-мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу аргона, добавляли (S)- α -метилбензиламин (0,5 мл) и **65.3** (200 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 110°C. После охлаждения полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток (100 мг) очищали с помощью препаративной RP-HPLC со следующими условиями: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, H₂O с 0,05% NH₄(HCO₃) и CH₃CN (15% CH₃CN до 80% 8 мин.); это давало 28,8 мг (11%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 323 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 7,76 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,39-7,22 (m, 7H), 7,05 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,82 (br, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,4 Гц, 3H).

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

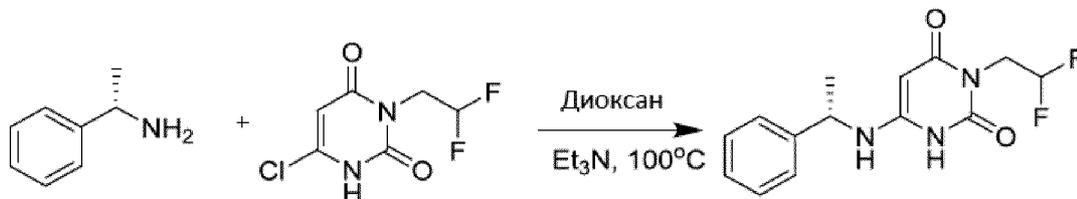


[0178] **Соединение 66.1.** 6-Хлор-3-(2,2-дифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К перемешиваемому раствору **11.1** (130 мг, 0,47 ммоль) и Et₃N (0,2 мл) в CH₂Cl₂ (2 мл) при 0°C добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (0,10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30

минут. Смесь концентрировали с получением титульного соединения в неочищенной смеси.

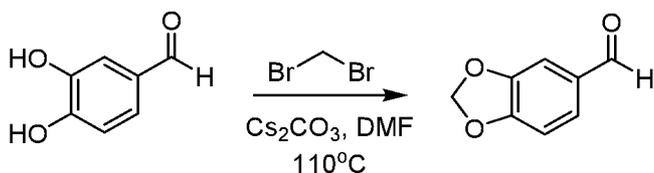


[0179] Соединение 66.2. 6-Хлор-3-(2,2-дифторэтил) пириимидин-2,4(1Н,3Н)-дион. Неочищенный 65.1 растворяли в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1:1, 4 мл) и перемешивали в течение 3 ч и концентрировали. Полученный материал обрабатывали 5% NaHCO_3 (водн.) до pH 7. К смеси добавляли этилацетат и разделяли слои. Водный слой концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в CH_3CN (15 мл) и удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением 52 мг титульного соединения.



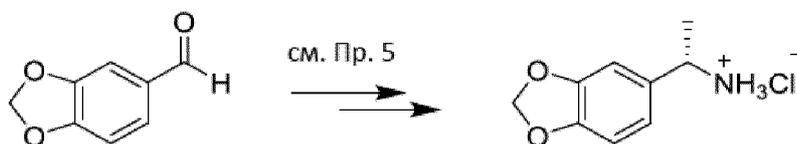
[0180] Соединение 66. (S)-3-(2,2-дифторэтил)-6-((1-фенилэтил)амино) пириимидин-2,4(1Н,3Н)-дион. К 66.2 (52 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли Et_3N (100 мкл) и (S)- α -метилбензиламин (188 мг, 1,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 32 минут, охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали. Полученный остаток растворяли в 2:3 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 мл) с 2 каплями TFA (~40 мкл). Смесь очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением 8 мг (11%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 296 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 10,20 (br s, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,71 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,07 (tt, J=56,0, 4,5 Гц, 1H), 4,54 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,43 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,02 (td, J=14,3, 4,7 Гц, 2H), 1,40 (d, J= 6,7 Гц, 3H).

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



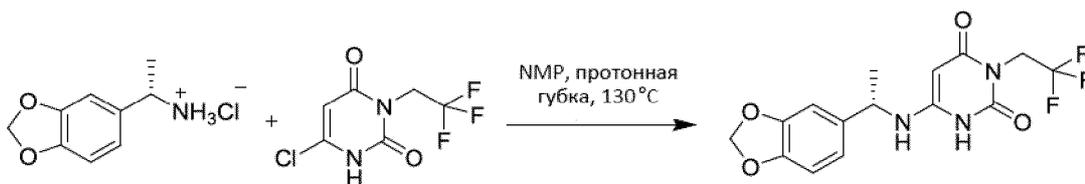
[0181] Соединение 67.1. 2H-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегид.

К перемешиваемому раствору 3,4-дигидроксибензальдегида (10 г, 72,40 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (150 мл) добавляли карбонат цезия (35,4 г, 108,31 ммоль, 1,50 экв.) и дибромметан (18,7 г, 107,57 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат разбавляли H₂O (300 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc/петролейным эфиром (1:9) с получением 8 г (74%) титульного соединения в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,81 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,08 (s, 2H).



[0182] Соединение 67.2. (S)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин гидрохлорид.

Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным для получения 5.3. В этом случае вместо 3,5-дифторбензальдегида использовали 67.1. LC/MS: m/z (ES+) 166 (M+H)⁺. errH

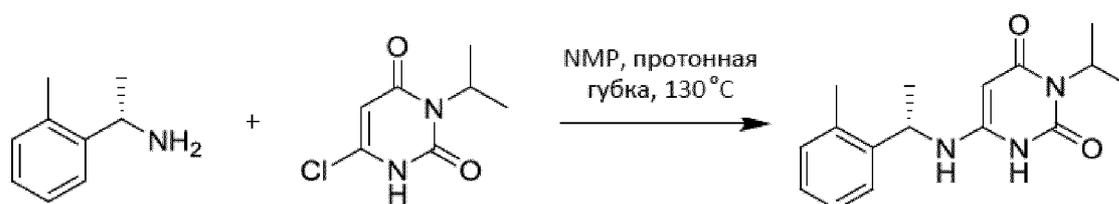


[0183] Соединение 67. (S)-6-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

Титульное соединение синтезировали согласно способам, описанным

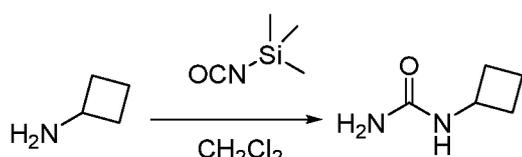
в примере 59. В данном случае **67.2** использовали вместо (*S*)-1-(2,6-дифторфенил)этан-1-амин гидрохлорида и 6-хлор-3-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион использовали (синтезированный согласно способам, описанным в примере 1) вместо **1.3**. LC/MS: масса/заряд (ES+) 358 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,27 (br s, 1H), 6,94 (d, J= 1,2 Гц, 1H), 6,89-6,82 (m, 3H), 6,72 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 4H), 1,38 (d, J=6,9 Гц, 3H).

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



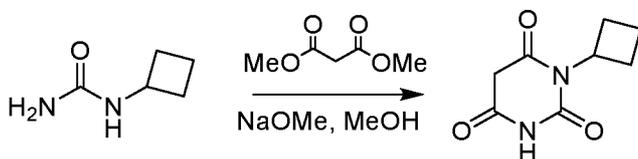
[0184] К перемешиваемому раствору (*1S*)-1-(2-метилфенил)этан-1-амин (310 мг, 2,29 ммоль, 1,50 экв.) в NMP (1 мл) добавляли протонную губку (491,4 мг, 2,30 ммоль, 1,50 экв.) и **1.3** (288 мг, 1,53 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 130°C на масляной бане, охлаждали до комнатной температуры, а затем разбавляли DMSO (2 мл). Твердые вещества фильтровали и фильтрат очищали с помощью Flash-Prep-HPLC со следующими условиями: колонка: X Bridge C18, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: H₂O /0,05% TFA, подвижная фаза В: CH₃CN; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: 30% В до 70% В за 10 мин. Это давало 50 мг неочищенного продукта, который затем разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC со следующими условиями: колонка, Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза, гексан и этанол (9:1, 15 мин.). Это давало 35,6 мг (8%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 288 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,76 (br s, 1H), 7,28 (d, J=7,2 Гц, 1H) 7,24-7,14 (m, 3H), 6,48 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,60 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 4,19 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,27 (d, J=6,9 Гц, 6H).

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



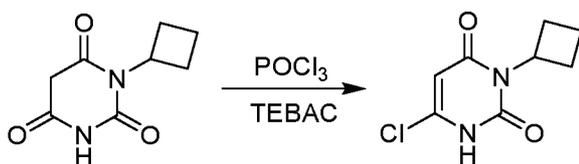
[0185] Соединение 69. 1-Циклобутилмочевина. К

перемешиваемому раствору циклобутанамина (40 г, 562,42 ммоль, 1,00 экв.) в CH_2Cl_2 (400 мл) при 0°C порциями добавляли триметилсилилизотиоцианат (64,70 г, 561,60 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили добавлением CH_3OH (80 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали Et_2O (2×100 мл) и фильтровали, что давало 53 г (83%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 6,17 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H).

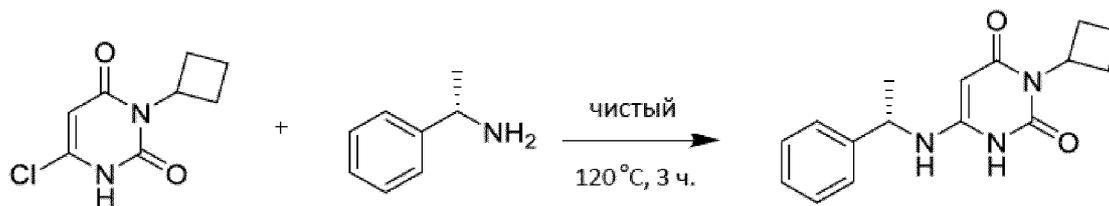


[0186] Соединение 69.2. 1-Циклобутилпиримидин-

2,4,6(1H,3H,5H)-трион. К перемешиваемому раствору метоксида натрия (62,43 г, 1,156 моля, 2,40 экв.) в CH_3OH (500 мл) добавляли диметилмалонат (76,42 г, 0,578 моля, 1,20 экв.) и 69.1 (55 г, 0,48 моля, 1,00 экв.). Полученный раствор нагревали до 65°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и гасили добавлением H_2O (100 мл). pH раствора доводили до 1 концентрированной HCl . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (20:1) в качестве элюента с получением 60 г (68%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 11,20 (s, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H).



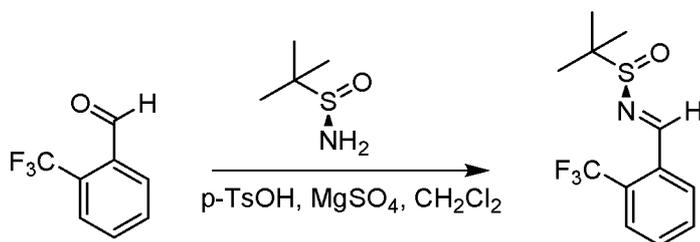
[0187] Соединение 69.3. 6-Хлор-3-циклобутилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион. К 69.2 (80 г, 0,44 моля, 1,00 экв.) и триэтилбензиламмония хлориду (140,2 г, 0,615 моля, 1,40 экв.) добавляли (300 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 65°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь гасили аккуратным добавлением 1 л воды/льда и затем значение pH раствора доводили до 1 с помощью 2 Н NaOH (водн.). Твердое вещество фильтровали, промывали CH₃OH (300 мл) и Et₂O (2×300 мл) и сушили. Это давало 78 г (89%) титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 12,23 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,80-1,56 (m, 2H).



[0188] Соединение 69. (S)-3-циклобутил-6-((1S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион. В 500-мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу аргона, добавляли 69.3 (78 г, 388,79 ммоль, 1,00 экв.) и (S)-α-метилбензиламин (150 мл, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли CH₃OH (1 л) и затем охлаждали до 0°C. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали Et₂O (2×300 мл) и сушили в вакууме с получением 57,25 г (52%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 286 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,94 (br s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,40 (br s, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,35 (s, 1H),

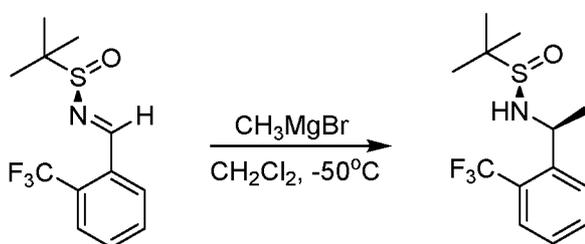
2,91-2,81 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,8Гц, 3H).

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



[0189] Соединение 70.1. (R,E)-2-метил-N-(2-(трифторметил)бензилиден)пропан-2-сульфинамид. В 100-мл

круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу аргона, добавляли CH_2Cl_2 (50 мл), 2-(трифторметил)бензальдегид (2,01 г, 11,54 ммоль, 1,00 экв.), (R)-(+)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,68 г, 13,86 ммоль, 1,20 экв.), п-толуолсульфонат пиридиния (0,145 г, 0,05 экв.) и сульфат магния (6,93 г, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при 40°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (силикагель, элюируя EtOAc/петролейным эфиром (1:20)). Это давало 0,96 г (30%) титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 278 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 8,82-8,80 (m, 1H), 8,24 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 1,22 (s, 9H).



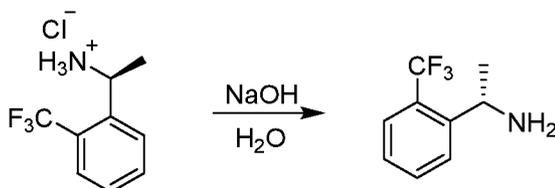
[0190] Соединение 70.2. (R)-2-метил-N-((1S)-1-(2-(трифторметил)фенил)-этил)пропан-2-сульфинамид. К

перемешиваемому раствору 70.1 (578 мг, 2,08 ммоль, 1,00 экв.) в THF (20 мл) при -50°C по каплям добавляли 3 М метилмагнийбромид в Et₂O (1,4 мл, 4,20 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор

перемешивали при -50°C в течение 2,5 ч и при комнатной температуре в течение дополнительных 10 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (10 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток обрабатывали H_2O (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Это давало 700 мг (60% д. э.) титульного соединения в виде желтого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 294 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 7,77–7,74 (m, 1H), 7,67–7,60 (m, 2H), 7,43–7,38 (m, 1H), 5,53 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,70–4,60 (m, 1H), 1,42 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,02 (s, 9H).

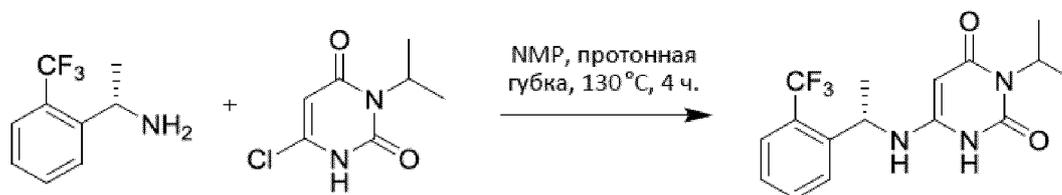


[0191] Соединение 70.3. (*S*)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-амина гидрохлорид. К перемешиваемому раствору 70.2 (700 мг, 2,39 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3OH (4 мл) по каплям добавляли 4 Н HCl в 1,4-диоксане (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество осаждали добавлением Et_2O (5 мл). Твердое вещество фильтровали и сушили с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (0,32 г, 60%).



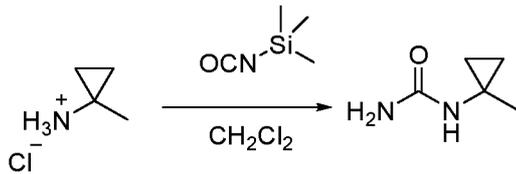
[0192] Соединение 70.4. (*S*)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-амин. В 50-мл круглодонную колбу добавляли 70.3 (320 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.) и гидроксид натрия (80 мг, 2,00 ммоль, 1,40 экв.) в H_2O (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем экстрагировали EtOAc (20

мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Это давало 190 мг (70%) титульного соединения в виде светло-желтого масла.

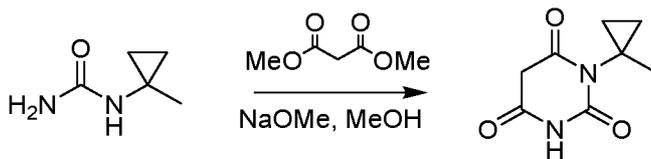


[0193] Соединение 70. (S)-3-изопропил-6-((1-(2-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. В 10-мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу аргона, добавляли NMP (2 мл), 70.4 (160 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.), 1.3 (160 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) и протонную губку (273 мг, 1,28 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 130°C. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной хиральной HPLC со следующими условиями: колонка, Phenomenex Lux-2 5 μ Cellulose-2, 30*150 мм; подвижная фаза, Нех-HPLC и этанол-HPLC (удерживание 20% этанол-HPLC за 14 мин.); детектор, УФ 254/220 нм. Получали 160 мг неочищенного продукта. Полученный материал (60 мг) дополнительно очищали с применением препаративной хиральной HPLC со следующими условиями: колонка: Phenomenex Lux-2 5 μ Cellulose-2 30*150 мм подвижная фаза и градиент: Нех: EtOH=80:20; время удерживания (пик 2) (мин.):11,106. Это давало 30 мг титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 342 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,84 (br, 1H), 7,78-7,68 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 1,46 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,25 (d, J=7,2 Гц, 6H).

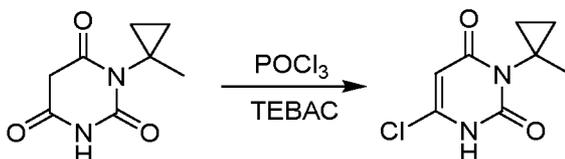
Пример 71. Получение (S)-3-(1-метилциклопропил)-6-((1-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



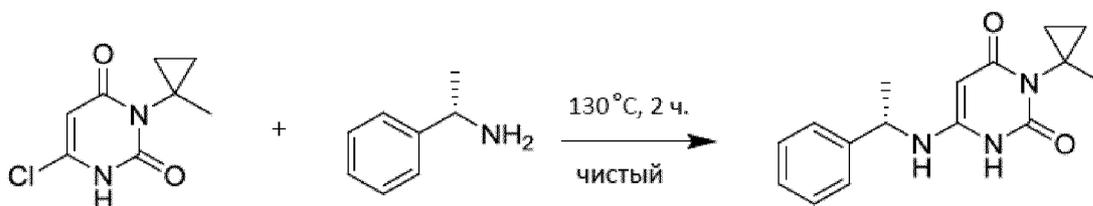
[0194] **Соединение 71.1. 1-(1-Метилциклопропил)мочевина.** К перемешиваемому раствору хлористоводородной соли 1-метилциклопропан-1-амина (429 мг, 3,99 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (268 мг, 2,65 ммоль, 1,00 экв.) в CH_2Cl_2 (6 мл) добавляли триметилсилилизотиоцианат (366 мг, 3,18 ммоль, 1,20 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили добавлением по каплям CH_3OH (2 мл) при 0°C . Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт осаждали из $\text{CH}_3\text{OH}:\text{Et}_2\text{O}$ (1:40) с получением 300 мг (66%) титального соединения в виде белого твердого вещества.



[0195] **Соединение 71.2. 1-(1-Метилциклопропил)пиримидин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трион.** К перемешиваемому раствору **71.1** (320 мг, 2,80 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3OH (2 мл) добавляли метоксид натрия (390 мг, 7,2 ммоль, 2,5 экв.) и диметилмалонат (380 мг, 2,88 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C . После охлаждения реакцию смесь гасили добавлением H_2O (100 мл). pH раствора доводили до 2 концентрированной HCl и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с помощью EtOAc /петролейного эфира (1:3) в качестве элюента. Это давало 100 мг (20%) титального соединения в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ ppm 8,04 (br, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,00-, 0,86 (m, 4H).



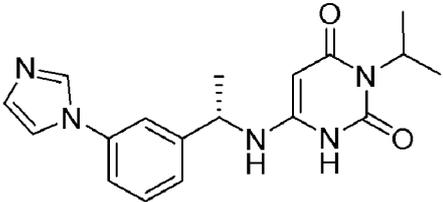
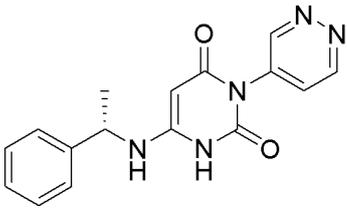
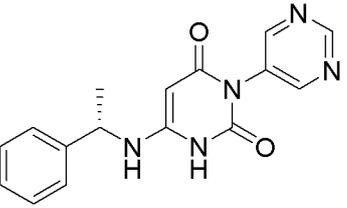
[0196] Соединение 71.3. 6-Хлор-3-(1-метилциклопропил) пириимидин-2,4(1Н,3Н)-дион. К 71.2 (100 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) и триэтилбензиламмония хлориду (180 мг, 0,79 ммоль, 1,00 экв.) добавляли POCl₃ (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 50°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток тщательно гасили добавлением 10 мл воды/льда и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с CH₂Cl₂/CH₃OH (10:1) в качестве элюента с получением 40 мг (36%) титульного соединения в виде желтого твердого вещества.

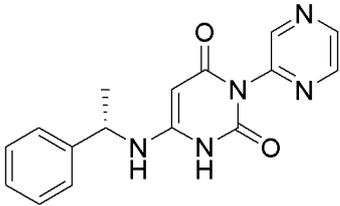
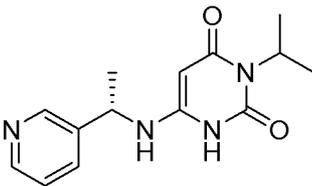
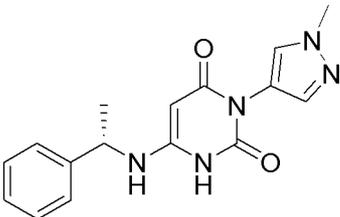


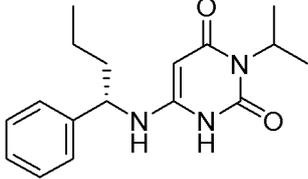
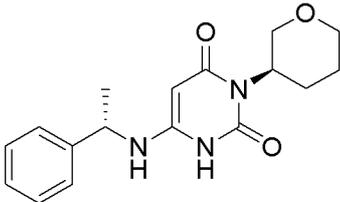
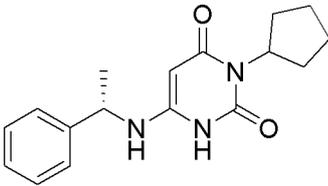
[0197] Соединение 71. (S)-3-(1-метилциклопропил)-6-((1-фенилэтил)амино)-пириимидин-2,4(1Н,3Н)-дион. К 71.3 (40 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) добавляли (S)- α -метилбензиламин (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 130°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC со следующими условиями: колонка: X Bridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: H₂O / 0,05% TFA, подвижная фаза В: CH₃CN; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: 30% В до 70% В за 10 мин. Это давало 15,1 мг (27%) титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд (ES+) 286 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃CN): δ ppm 8,41 (br, 1H), 7,42-7,29 (m, 5H), 5,79 (br, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 1,47 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,87-0,77 (m, 4H).

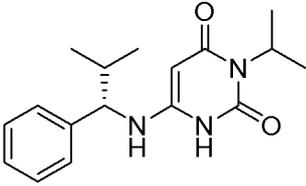
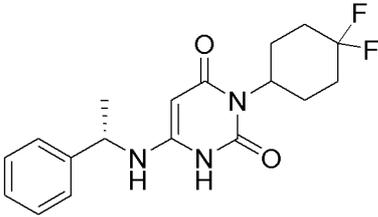
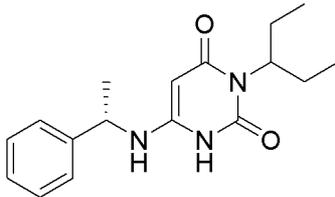
Пример 72. Получение дополнительных соединений пириимидин диона.

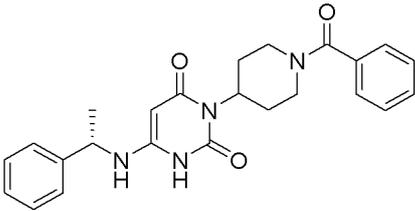
[0198] Соединения из таблицы 1В получали согласно описанным выше примерам (иллюстративные способы представлены как 'Сравнительный Пр. №')

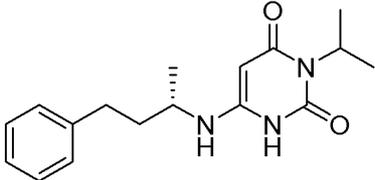
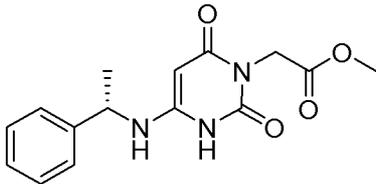
Структура	№ соединения ----- Сравнительный пр. №	Наблюдаемые данные масс и/или ¹ H ЯМР
	<p style="text-align: center;">72 ----- 17</p>	<p style="text-align: center;">340 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,89 (br s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 8,22 (br s, 1H) 7,82 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H) 7,66- 7,54 (m, 2H), 7,48 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 1,42 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,27-1,21 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">73 ----- 15</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,20 (m, 1H), 9,04 (br s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,69- 4,62 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">74 ----- 15</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 8,56 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,71- 4,65 (m, 1H), 4,34</p>

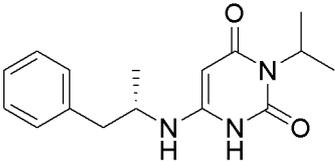
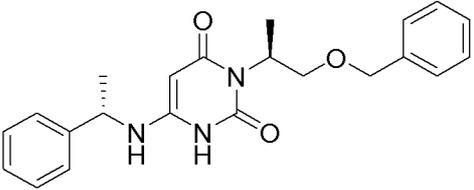
		(s, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">75 ----- 15</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 8,60 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,49 (br s, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">76 ----- 5 и 58</p>	<p style="text-align: center;">275 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,70 (br, 1H), 8,60 (d, J=2,0 Гц, 1H) 8,50 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 6,67 (br s, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 1,45 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,30-1,28 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">77 ----- 15</p>	<p style="text-align: center;">312 (M+H)⁺</p> ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 10,69 (br s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 7H), 4,52 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,30 (br s, 3H), 1,39 (d, J=7,0 Гц, 3H).

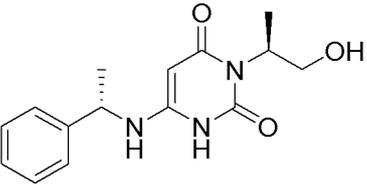
	<p style="text-align: center;">78 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">302 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 10,58 (br s, 1H), 7,36- 7,23 (m, 5H), 5,16 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 6H), 1,36-1,25 (m, 2H), 0,92 (t, J=8,0 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">79 ----- 11</p>	<p style="text-align: center;">316 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃CN): δ ppm 7,30- 7,20 (m, 4H), 7,16- 7,11 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,43 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,00 (t, J=10,5 Гц, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 3H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">80 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">300 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,82 (br s, 1H), 7,41- 7,19 (m, 5H), 6,50 (d, J=6,7 Гц, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,01- 1,84 (m, 2H), 1,83- 1,64 (m, 2H), 1,63- 1,51 (m, 2H), 1,49- 1,34 (m, 5H).</p>

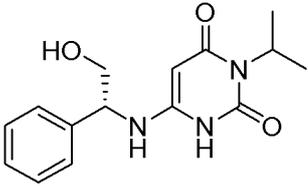
	<p style="text-align: center;">81 ----- 5</p>	<p style="text-align: right;">302 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ ppm 7,39- 7,35 (m, 2H), 7,30- 7,28 (m, 3H), 5,06- 5,00 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 2,10- 2,01 (m, 1H), 1,40- 1,37 (m, 6H), 1,02 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,93 (d, J=6,8 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">82 ----- 7</p>	<p style="text-align: right;">350 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ ppm 7,43- 7,33 (m, 4H), 7,30- 7,26 (m, 1H), 4,82- 4,75 (m, 1H), 4,54- 4,49 (m, 2H), 2,74- 2,65 (m, 2H), 2,15- 2,05 (m, 2H), 1,93- 1,79 (m, 2H), 1,61- 1,57 (m, 2H), 1,51 (d, J=6,8 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">83 ----- 1</p>	<p style="text-align: right;">302 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ ppm 9,73 (br s, 1H), 7,40- 7,22 (m, 5H), 6,50</p>

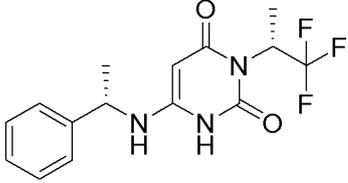
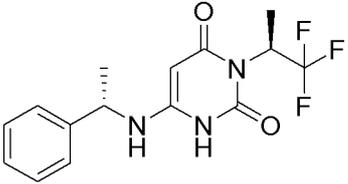
		<p>(d, J=5,1 Γ_{II}, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,34 (br s, 1H), 1,90 (ddd, J=13,3, 9,8, 7,4 Γ_{II}, 2H), 1,61- 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,7 Γ_{II}, 3H), 0,74- 0,60 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">84 ----- 12</p>	<p>419 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ ppm 9,88 (br s, 1H), 7,45- 7,41 (m, 3H), 7,37- 7,29 (m, 6H), 7,27- 7,22 (m, 1H), 6,54 (d, J=6,7 Γ_{II}, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,36 (d, J=2,4 Γ_{II}, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38</p>

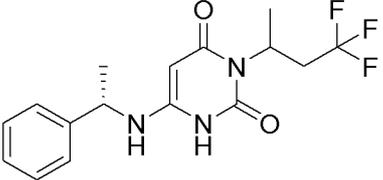
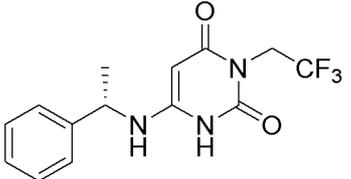
		(d, J=6,7 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">85</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1</p>	<p>302 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,73 (br s, 1H), 7,31- 7,22 (m, 2H), 7,21- 7,12 (m, 3H), 5,93 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,00-4,87 (m, 1H) 4,44 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 2H), 1,70 (dtd, J=9,0, 6,9, 6,9, 2,0 Гц, 1H), 1,29 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1,11 (d, J=6,3 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">86</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">11</p>	<p>304 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD+CDCl₃) : 7,22- 7,15 (m, 2H), 7,13- 7,07 (m, 3H), 6,28 (d, J=6,1</p>

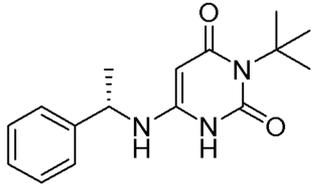
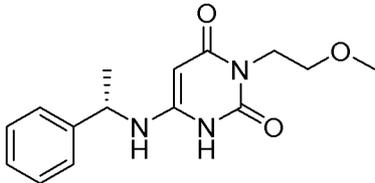
		<p>Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">90 ----- 1</p>	<p>288 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,77 (br s, 1H), 7,32- 7,26 (m, 2H), 7,23- 7,12 (m, 3H), 5,85 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,77- 3,65 (m, 1H), 2,76- 2,68 (m, 2H), 1,27 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1,05 (d, J=6,7 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">91 ----- 53</p>	<p>380 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,77 (br s, 1H), 7,33-</p>

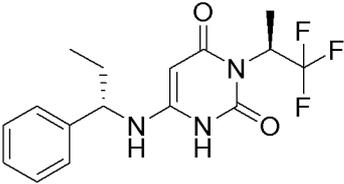
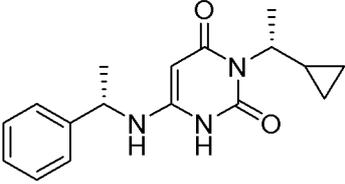
		<p>7,23 (m, 10H), 5,23 (br s, 1H), 4,67 (br s, 1H), 4,57 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,09 (t, J=9,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=9,8, 5,9 Гц, 1H), 1,48 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">92 ----- 54</p>	<p>290 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 9,68 (s, 1H), 7,41-7,22 (m, 5H), 5,62 (s, 1H), 5,08 (td, J=7,3, 2,9 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,48-4,35 (m, 1H), 3,98 (dd, J=11,9, 7,6 Гц, 1H), 3,75</p>

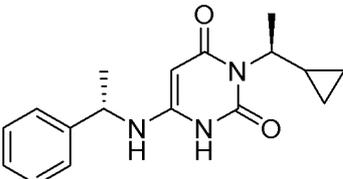
		<p>(dd, J=11,7, 3,1 Гц, 1H), 1,52 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 3H) .</p>
	<p style="text-align: center;">93 ----- 1</p>	<p>290 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) : δ ppm 10,01 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,37- 7,23 (m, 5H), 6,61 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5,19 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,93- 4,83 (m, 1H), 4,40- 4,33 (m, 1H), 4,24 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,66 (dt, J=11,1, 4,7 Гц, 1H), 3,52- 3,44 (m, 1H), 1,25 (dd, J= 6,9, 2,2 Гц, 6H) .</p>

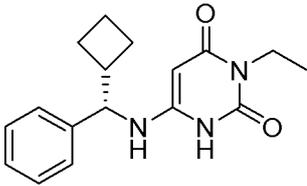
	<p style="text-align: center;">94</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1 и 50</p>	<p>328 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ @ 75 °C): δ ppm 9,91 (br s, 1H), 7,44- 7,23 (m, 5H), 6,58 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,59- 4,51 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 1,52 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (d, J=7,0 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">95</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">1 и 50</p>	<p>328 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ @ 75 °C): δ ppm 9,91 (br s, 1H), 7,44- 7,23 (m, 5H), 6,58 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,59- 4,51 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 1,52 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (d,</p>

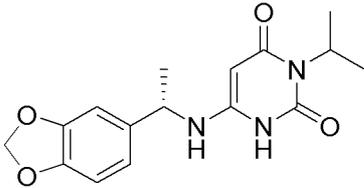
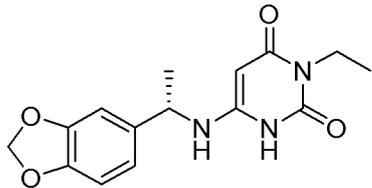
		J=7,0 Гц, 3H) .
	<p style="text-align: center;">99 ---- 1</p>	<p>342 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ @ 50 °C): δ ppm 9,79 (br s, 1H), 7,46- 7,23 (m, 5H), 6,51 (d, J=6,7 Гц, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,50 (quin, J=6,9 Гц, 1 H), 4,37 (s, 1H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,60- 2,50 (m, 1H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,31 (d, J=7,0 Гц, 3H) .</p>
	<p style="text-align: center;">100 ---- 1 и 50</p>	<p>314 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,32 (br s, 1H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,81 (d, J=6,6 Гц,</p>

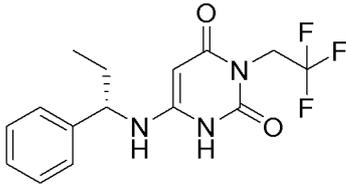
		1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 3H), 1,42 (d, J=6,6 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">101 ----- 1 и 50</p>	<p>288 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆):</p> <p>δ ppm 9,50 (br s, 1H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,38-7,24 (m, 1H), 6,41 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,45 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,38 (d, J= 6,8 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">102 ----- 57</p>	<p>290 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆):</p> <p>δ ppm 10,31 (br s, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 5,72 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,40 (quin,</p>

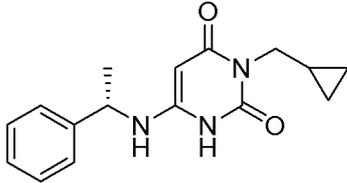
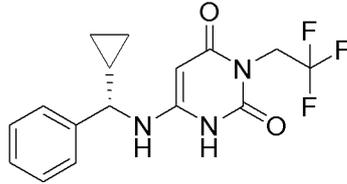
		<p>J=6,6 Гц, 1H), 4,05 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,56 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (dd, J= 6,7, 1,6 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">103 ----- 1 и 59</p>	<p>342 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, @ 75 °C): δ ppm 9,91 (br s, 1H), 7,37-7,24 (m, 5H), 6,59 (br s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,31 (q, J=6,9 Гц, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,52 (d, J=7,4 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,4 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">104 ----- 1 и 58</p>	<p>300 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,80 (br s,</p>

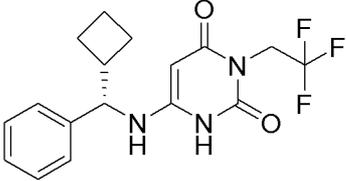
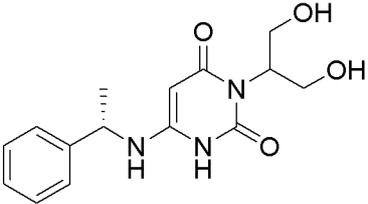
		<p>1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,52 (br, 1H), 4,48 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,32 (br s, 1H), 3,93 (br, 1H), 1,62 (br, 1H), 1,38 (d, J= 6,7 Гц, 3H), 1,33 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,48-0,41 (m, 1H), 0,27-0,21 (m, 1H), 0,14 (dq, J=9,4, 4,8 Гц, 1H), 0,02 (m, 1H).</p>
	<p style="text-align: center;">105 ----- 1 и 58</p>	<p>300 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,81 (br s, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,53 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,48 (q, J=6,8 Гц,</p>

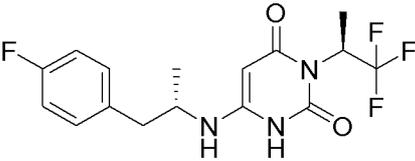
		<p>1H), 4,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,85 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (d, J= 7,0 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,49-0,42 (m, 1H), 0,28-0,22 (m, 1H), 0,17-0,12 (m, 1H), 0,01- (-)0,05, (m, 1H).</p>
	<p style="text-align: center;">106 ----- 8</p>	<p>300 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,96 (br s, 1H), 7,36-7,24 (m, 5H), 6,48 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,63 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2,67-2,50 (частично закрытый m, 1H) 2,02-1,95 (m, 1H), 1,90-1,78</p>

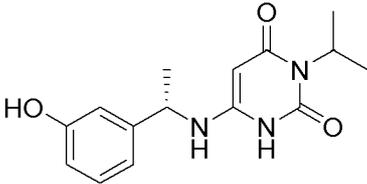
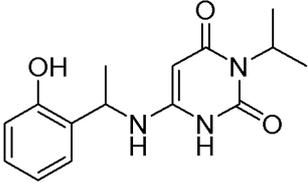
		(m, 4H), 1,66-1,57 (m, 1H), 0,98 (t, J=6,6 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">107 ----- 67 и 59</p>	318 (M+H)+ ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,76 (br s, 1H), 6,92 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 6,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=6,0, 1,8 Гц, 1H), 6,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,6 Гц, 3H) 1,28 (d, J= 1,2 Гц, 3H) 1,26 (d, J=1,2 Гц, 3H).
	<p style="text-align: center;">108 ----- 67 и 59</p>	304 (M+H)+ ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 9,93 (br s,

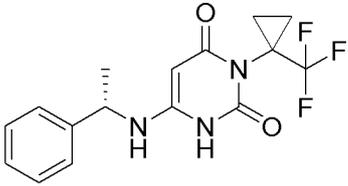
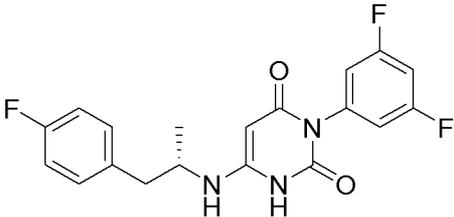
		<p>1H), 6,92 (d, J= 1,5 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,48 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,65 (q, J=6,6 Гц, 2H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 3H) 0,99 (t, J= 6,9 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">109 ----- 1, 5 и 7</p>	<p>328 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,28 (br s, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 6,81 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,47- 4,33 (m, 4H), 1,80- 1,67 (m, 2H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H).</p>

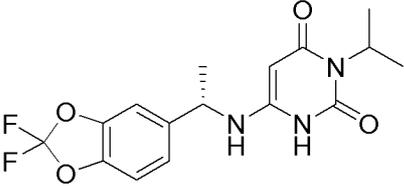
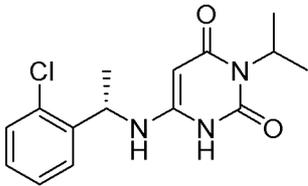
	<p style="text-align: center;">110 ----- 1 и 50</p>	<p>286 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,60 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,52 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,49 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,40 (d, J=6,9 Гц, 3H) 1,08- 1,00 (m, 1H), 0,37- 0,33 (m, 2H), 0,28- 0,23 (m, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">111 ----- 7 и 59</p>	<p>340 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,29 (br s, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,98 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (q, J=9,2</p>

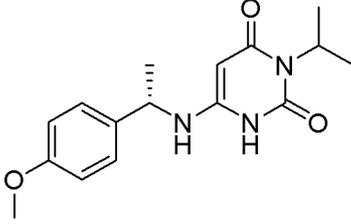
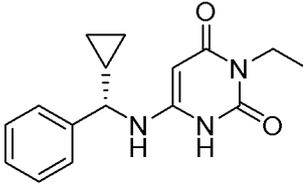
		<p>Гц, 2H), 4,35 (d, J= 1,6 Гц, 1H), 3,89- 3,85 (m, 1H), 1,24- 1,15 (m, 1H) 0,61- 0,56 (m, 1H), 0,50- 0,33 (m, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">112 ----- 8 и 59</p>	<p>354 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,27 (br s, 1H), 7,45-7,25 (m, 5H), 6,73 (br s, 1H), 4,46-4,35 (m, 4H), 2,67-2,50 (частично закрытый m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 4H), 1,68-1,62 (m, 1H).</p>
	<p style="text-align: center;">113 ----- 15</p>	<p>306 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ @ 90 °C): δ ppm 9,86 (br s, 1H), 7,39-</p>

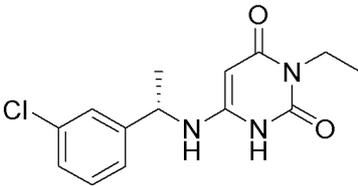
		<p>7,31 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,48 (d, J=6,7 Гц, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 1,42 (d, J=7,4 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">114 ----- 1 и 51</p>	<p>360 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ @ 90 °C): δ ppm 9,86 (br s, 1H), 7,25 (dd, 8,4, 5,7 Гц, 2H), 7,10- 7,04 (m, 2H), 5,94 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 3,79- 3,71 (m, 1H), 2,76 (d, J= 6,7 Гц, 2H), 1,55 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,11</p>

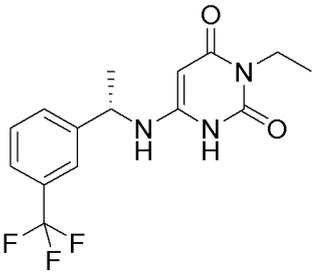
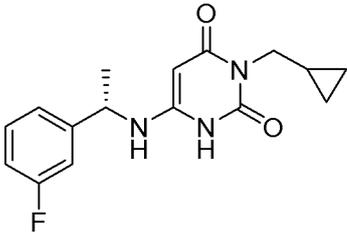
		(d, J=6,3 ΓЦ, 3H).
	<p style="text-align: center;">115 ----- 62</p>	<p style="text-align: center;">290 (M+H)⁺</p>
	<p style="text-align: center;">116 ----- 62</p>	<p>290 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (br s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 7,14 (dd, J=7,4, 1,6 ΓЦ, 1H), 7,05 (td, J=7,6, 1,6 ΓЦ, 1H), 6,82-6,74 (m, 2H), 6,40 (d, J=7,0 ΓЦ, 1H), 4,92- 4,85 (m, 1H), 4,60 (quin, J=6,9 ΓЦ, 1H), 4,30 (d, J=2,4 ΓЦ, 1H), 1,35 (d, J=6,7 ΓЦ, 3H), 1,27- 1,22 (m, 6H).</p>

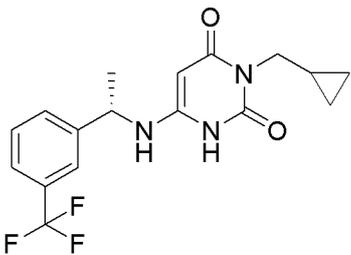
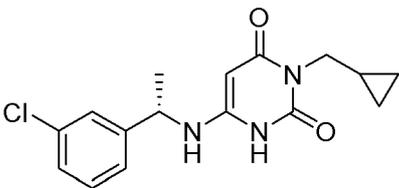
	<p style="text-align: center;">117 ----- 1 и 59</p>	<p>340 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃: δ ppm 10,40 (br s, 1H), 7,44- 7,26 (m, 5H), 6,13 (br s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,45 (m, 1H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,35-1,27 (m, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">118 ----- 1 и 51</p>	<p>376 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,27 (br s, 1H), 7,29- 7,22 (m, 3H), 7,15- 7,10 (m, 2H), 7,01 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 2H), 6,12 (br s, 1H), 4,72 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,79- 3,71 (m, 1H), 2,76 (d, J= 6,7 Гц, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Гц, 3H).</p>

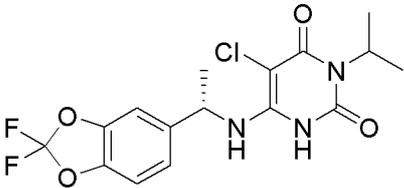
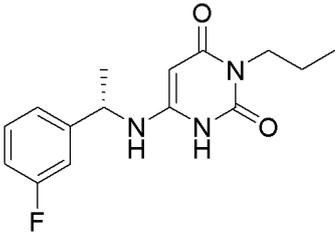
	<p style="text-align: center;">119 ----- 5 и 59</p>	<p>354 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,84 (br s, 1H), 7,43 (d, J= 1,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 6,54 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 3H) 1,31-1,26 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">120 ----- 5 и 59</p>	<p>308 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,87 (m, 1H), 7,48-7,28 (m, 4H), 6,66 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,93- 4,84 (m, 1H), 4,70 (quin, J=6,6 Гц,</p>

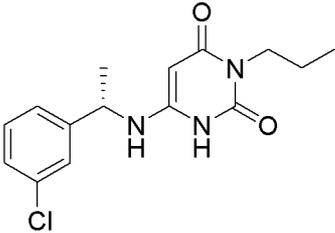
		<p>1H), 4,08 (s, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,28-1,24 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">121 ----- 5</p>	<p>304 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,68 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,41 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">122 ----- 7 и 59</p>	<p>286 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 7,38-7,33 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 4,24 (s,</p>

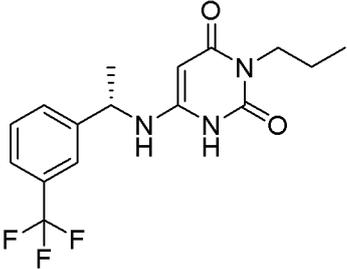
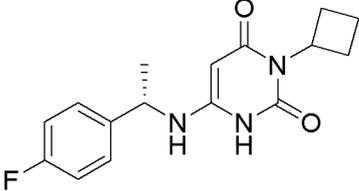
		<p>1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,63 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,97 (t, J=6,8 Гц, 3H), 0,59-0,54 (m, 1H), 0,47-0,32 (m, 3H).</p>
 <p>The image shows the chemical structure of 2-(4-chlorophenyl)-N-ethyl-5H-imidazo[4,5-b]pyridin-6(1H)-one. It consists of a benzimidazole ring system with an ethyl group on the nitrogen at position 5, a carbonyl group at position 6, and a 4-chlorophenyl group at position 2. The stereochemistry at the chiral center is indicated with a dashed bond to the hydrogen atom.</p>	<p>294 (M+H) + ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,00 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,61 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,38 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,65 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,39 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,99 (t, J=7,2 Гц, 3H).</p> <p style="text-align: center;">123 ----- 1 и 59</p>	<p>294 (M+H) + ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,00 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,61 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,38 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,65 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,39 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,99 (t, J=7,2 Гц, 3H).</p>

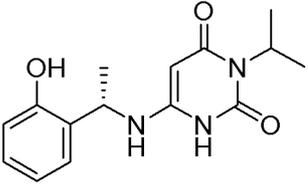
	<p style="text-align: center;">124 ---- 1 и 59</p>	<p>328 (M+H) ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,72-7,59 (m, 3H), 6,99 (br s, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,65 (q, J=6,6 Гц, 2H), 1,42 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,01 (t, J=4,5 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">125 ---- 1 и 59</p>	<p>304 (M+H)+ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,42 (dd, J=7,8, 6,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,12- 7,06 (m, 1H), 6,62 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,56 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,49 (d,</p>

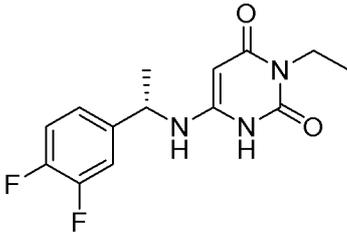
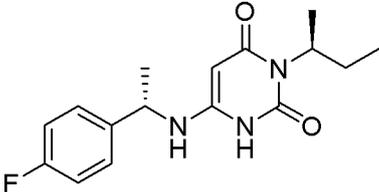
		<p>$J=6,9$ Гц, 2H), 1,40 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,37-0,34 (m, 2H), 0,30-0,22 (m, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">126 ----- 1 и 59</p>	<p>354 (M+H) + ^1H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ ppm 7,73-7,50 (m, 4H), 4,63 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,62 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,50 (d, $J=6,9$ Гц, 3H) 1,17-1,10 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">127 ----- 1 и 59</p>	<p>320 (M+H) + ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,64 (d, $J=6,9$ Гц, 1H),</p>

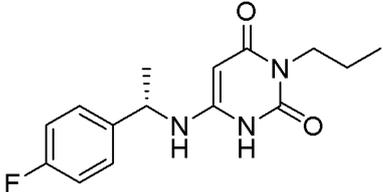
		<p>4,58-4,53 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,50 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (d, J=6,6 Гц, 3H) 1,07-1,03 (m, 1H), 0,37-0,31 (m, 2H), 0,25-0,22 (m, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">128 ----- 3</p>	<p>388 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,50 (br s, 1H), 7,52-7,22 (m, 3H), 4,87-4,72 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 3H), 1,41-1,27 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">129 ----- 1 и 59</p>	<p>292 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,00 (br s, 1H), 7,40 (dt, J=7,8 Гц, 0,6 Гц,</p>

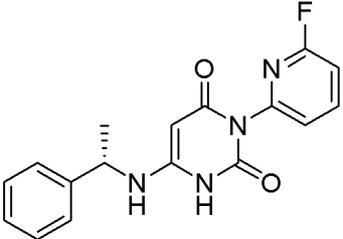
		<p>1H), 7,26 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,60 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,46 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 5H), 0,79 (t, J=7,5 Гц, 3H).</p>
 <p>The image shows the chemical structure of 1-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-2-carboxamide. It consists of a pyrrolidine ring with a carbonyl group at the 2-position and a primary amide group at the 1-position. The nitrogen of the primary amide is attached to a 4-chlorophenyl group. The chlorine atom is at the para position of the phenyl ring.</p>	<p style="text-align: center;">130 ----- 1 и 59</p>	<p>308 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (br s, 1H), 7,44 (t, J=0,9 Гц, 1H), 7,41- 7,38 (m, 1H), 7,34- 7,31 (m, 2H), 6,62 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,55 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,54 (dd, J=6,0, 5,7 Гц, 2H), 1,47-1,39 (m, 5H), 0,84 (t,</p>

		J=7,5 Гц, 3H) .
	<p style="text-align: center;">131 ----- 1 и 59</p>	<p>342 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) : δ ppm 10,05 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68- 7,56 (m, 3H), 6,69 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,59- 3,54 (m, 2H), 1,49- 1,40 (m, 5H), 0,86 (t, J=6,0 Гц, 3H) .</p>
	<p style="text-align: center;">132 ----- 1</p>	<p>304 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) : δ ppm 9,85 (br s, 1H), 7,37- 7,33 (m, 2H), 7,18- 7,13 (m, 2H), 6,52 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,14-5,05 (m, 1H), 4,50 (quin, J=6,8 Гц,</p>

		<p>1H), 4,31 (s, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,36 (t, J=6,7 Гц, 3H).</p>
 <p>The chemical structure shows a 3-hydroxyphenyl group attached to a propan-2-amine derivative. The amine group is further substituted with a pyridin-2(1H)-one ring system, which has an isopropyl group attached to the nitrogen atom.</p>	<p style="text-align: center;">133 ----- 1</p>	<p>290 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (br s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 7,14 (dd, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 6,42 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,92- 4,85 (m, 1H), 4,60 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,31 (d, J=2,3 Гц, 1H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,27- 1,22 (m, 6H).</p>

	<p style="text-align: center;">134 ----- 1</p>	<p>296 (M+H) + ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,03 (br s, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,60 (d, J=5,1 Гц, 1H) 4,58- 4,53 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,66 (q, J=5,1 Гц, 2H), 1,39 (d, J=5,1 Гц, 3H), 0,99 (t, J=5,1 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">135 ----- 1</p>	<p>306 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,95 (br s, 1H), 7,36 (dd, J=9,0, 5,5 Гц, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,54 (d, J=7,0 Гц, 1H) 4,66 (br s, 1H), 4,54- 4,49 (m, 1H), 4,34</p>

		<p>(s, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,70 (t, J=6,8 Гц, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">136 ----- 1</p>	<p>292 (M+H) + ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 9,95 (br s, 1H), 7,36 (dd, J=9,0, 5,5 Гц, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,54 (d, J=7,0 Гц, 1H) 4,56- 4,49 (m, 1H), 4,35 (d, J=2,3 Гц, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 5H), 0,77 (t, J=7,4 Гц, 3H).</p>

	137 ---- 65	327 (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) : δ ppm 10,36 (br s, 1H), 8,09 (q, J=8,0 Гц, 1H), 7,39- 7,35 (m, 4H), 7,30- 7,22 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 4,61 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 3H) .
---	--------------------------	---

Пример 73. Анализ ингибирования миозина

[0199] Низкомолекулярные средства оценивали в отношении их способности ингибировать ферментативную активность бычьего кардиального миозина с применением биохимического анализа, в котором происходит связывание высвобожденного из кардиального миозина ADP (аденозиндифосфат) с ферментативной связывающей системой, состоящей из пируваткиназы и лактатдегидрогеназы (PK/LDH), и с помощью которого можно отслеживать снижение поглощения NADH (при 340 нм) в зависимости от времени. PK превращает ADP в ATP (аденозинтрифосфат) посредством превращения PEP (фосфоенолпирувата) в пируват. Пируват затем превращается в лактат с помощью LDH посредством превращения NADH (никотинамидадениндинуклеотида) в NAD (окисленный никотинамидадениндинуклеотид). Источником кардиального миозина служило бычье сердце в виде очищенных миофибрилл. Перед тестированием низкомолекулярных средств бычьи миофибриллы оценивали в отношении их способности отвечать на кальций, а

концентрацию кальция, которая достигала либо 50% (pCa_{50}), либо 75% (pCa_{75}) активации системы миофибрилл, подбирали в качестве конечного условия для оценки ингибиторной активности низкомолекулярных средств. Ферментативную активность во всех случаях измеряли в забуференном растворе, содержащем 12 мМ PIPES (пиперазин-N,N'-бис(2-этансульфоновую кислоту), 2 мМ хлорид магния при pH 6,8 (буфер PM12). Конечными условиями в анализе были 1 мг/мл бычьих кардиальных миофибрилл, 0,4 мМ PK/LDH, 50 мкМ АТР, 0,1 мг/мл BSA (альбумин бычьей сыворотки), 10 ppm пеногасителя, 1 мМ DTT, 0,5 мМ NADH, 1,5 мМ PEP при требуемых концентрациях свободного кальция, необходимых для достижения 50% или 75% активации миофибрилл.

[0200] Серии разведений соединения проводили в DMSO так, чтобы требуемая конечная концентрация соединения достигалась в объеме 100 мкл со стабильной концентрацией DMSO 2% (об./об.). Обычно добавляли 2 мкл из серий разведений в 96-луночный планшет для получения 8 или 12 дозозависимых точек. После добавления 50 мкл раствора, содержащего бычьи кардиальные миофибриллы, PK/LDH и раствора кальция (при достижении требуемой активации), запускали ферментативную реакцию добавлением 50 мкл раствора, содержащего АТР, PEP и NADH. За ходом реакции следили с помощью планшет-ридера Molecular Devices M5e при температуре окружающей среды с применением прозрачных микропланшетов с половинным объемом лунок. Планшет-ридер настраивали для считывания поглощения при 340 нм в динамичном режиме в течение 15 минут. Данные регистрировали как тангенс угла наклона ответа поглощения ко времени. Тангенсы угла наклона ответа поглощения в зависимости от времени нормализовали относительно тангенсов угла наклона для планшетов, содержащих DMSO. Затем строили график данного нормализованного соотношения в зависимости от концентрации малых молекул и данные аппроксимировали с помощью четырех-параметрической аппроксимации с применением GraphPad Prism. Средняя точка данного графика представляла собой IC50 и являлась концентрацией, при которой происходит ингибирование пятидесяти процентов общего ответа. Каждое средство, не достигшее ингибирования пятидесяти процентов при наивысшей

тестируемой концентрации, регистрировали как IC50, превышающую наивысшую тестируемую концентрацию. (То есть IC50 > 25 мкМ).

Таблица 2. Ингибирующая миозин активность у выбранных соединений^а

№ соединения	Биохимическая активность (pCa ₇₅)	Биохимическая активность (pCa ₅₀)
1	+++	+++
2	++	
3	+++	
4	+++	
5	+++	
6	+++	
7	+++	
8	+++	
9	+++	
10	+++	
11	++	
12	+++	
13	+++	
14	+++	
15	+++	
16	++	
17	+++	
21	+++	
22	++	
24	+++	
25	+	
26	+++	
27	+++	+++

28	+++	
29	+++	
30	+++	
31	+++	
32	+++	
33	+++	
34	+++	
35	+++	+++
36		++
37	++	
38	+++	+++
39	+++	
40	+++	
41	+++	
42	+++	
43	+++	
44	+++	
45	+++	+++
46	++	
47	++	
48	++	++
49	+++	+++
50	+++	
51	++	
52	+++	
53	++	
54	++	++

55	+++	
56	+	
57		++
58	+++	
59	+++	
61	++	
62		+++
63		+++
64		++
65		++
66		++
67		+++
68		+++
69	++	+++
70	++	
71		+++
72	++	
73	++	
74	++	
75	++	
76	++	
77	++	
78	+++	
79	++	
80	+++	
81	++	
82	+++	+++

83	+++	
84	+++	
85	+++	
86	++	
90	++	
91	++	
92	++	++
93	+++	++
94	+++	
95	+++	+++
99	+++	
100	++	
101		++
102		++
103		+++
104		+++
105		+++
106		+++
107		+++
108		+++
109		++
110		++
111		++
112		+++
113		++
114		+++
115		

116		+++
117		+++
118		+++
119		+++
120		+++
121		+++
122		++
123		+++
124		+++
125		+++
126		++
127		+++
128		++
129		++
130		+++
131		+++
132		+++
133		+++
134		+++
135		+++
136		+++
137		+++

^a +++ соответствует значениям IC50 ниже 1 мкМ. ++ соответствует значениям IC50 от 1 до 15 мкМ.+соответствует значениям IC50 выше 15 мкМ.

[0201] Избирательность в отношении миофибрилл скелетных мышц кролика оценивали как описано выше, за исключением того, что источником миозина служил быстрый миозин волокон скелетных мышц кролика в форме миофибрилл. Дозозависимые ответы в

отношении миофибрилл скелетных мышц кролика определяли как описано выше.

Пример 74. Стереохимическое предпочтение в отношении активности

[0202] Сравнимые пары стереоизомеров тестировали в отношении их способности ингибировать активность миозина, как описано выше. Результаты обобщены в таблице 3. Во всех случаях (R) стереоизомер являлся значимо менее активным, чем (S) стереоизомер.

Таблица 3. Относительные активности (S) и (R) стереоизомеров^a.

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

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

Пример 75. Анализ сократительной способности кардиомиоцитов.

[0203] Сократимость миоцитов желудочка взрослой крысы устанавливали по определению краев с помощью системы IonOptix для исследования сократимости. Аликвоты миоцитов в растворе Тироде (137 мМ NaCl, 3,7 мМ KCl, 0,5 мМ MgCl₂, 1,5 мМ CaCl₂, 4 мМ HEPES, 11 мМ глюкоза) помещали в перфузионную камеру (Series 20 RC-27NE; Warner Instruments), давали прикрепиться к покровному стеклу, а затем заливали 37°C раствором Тироде. Миоциты подвергали стимуляции при 1 Гц и 10 В. Для экспериментов по сократимости применяли только миоциты с четкой исчерченностью, в состоянии покоя до стимуляции, длиной клетки 120-180 микрон, базальной фракцией укорочения равной 3-8% длины клетки и ритмом сокращения более 100 микрон в секунду. Для определения ответа на соединения миоциты сперва заливали на 60 секунд раствором

Тироде, затем 5 минут соединением и 140 секунд отмывали раствором Тироде. Данные непрерывно регистрировали с применением программного обеспечения IonOptix. Данные по сократимости анализировали с применением программного обеспечения Ionwizard (IonOptix). Для каждой клетки, 10-20 скачков сокращения усредняли и сравнивали в исходных (без соединения) условиях и условиях при обработке соединением. Активность соединения измеряли по эффектам в отношении фракции укорочения (FS), при этом фракция укорочения представляет собой отношение максимальной длины клетки при сокращении, деленной на исходную длину клетки, нормализованную к 100% относительно необработанной клетки.

Таблица 4. Ингибирование сокращения кардиомиоцитов
выбранными соединениями^a

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

^a++представляет значения ингибирования фракции укорочения менее 33%. ++ представляет значения ингибирования фракции укорочения 33%-66%. +++ представляет значения ингибирования фракции укорочения более 66%.

Пример 76. Сильный фармакодинамический эффект у крысы.

[0204] Типичные соединения тестировали в отношении их способности модулировать сердечную сократимость у крысы в качестве меры целевого воздействия *in vivo*. Фракцию укорочения, меру сократимости, определяли путем обнаружения изменения диаметра в левом желудочке в конце систолы/сокращения (LVESd) относительно диастолы/расслабления (LVEDd) и выражения этого изменения в виде относительного показателя $FS = (LVEDd -$

LVESd)/LVEDd. Накормленных самцов крыс Sprague-Dawley подвергали легкой анестезии изофлураном и измеряли исходную фракцию укорочения в парастернальной позиции с применением трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ). После данного измерения животных возвращали в исходное состояние, и они получали однократную дозу соединения (4 мг/кг) путем искусственного перорального введения. Через три часа после введения дозы для определения эффектов лекарственного средства в отношении сократимости под легким наркозом снимали вторую и третью эхокардиограмму. Эффекты представлены в таблице 5 в виде процента уменьшения исходной фракции укорочения.

Таблица 5. Ингибирование сократимости у крысы выбранными соединениями^a

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

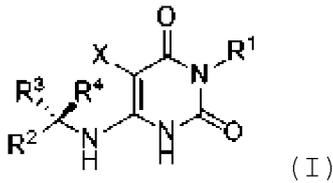
^a+ представляет относительное изменение фракции укорочения менее 15%. ++ представляет относительное изменение фракции укорочения 15-30%. +++ представляет относительное изменение фракции укорочения более 30%.

[0205] Не смотря на то, что с целью ясности понимания настоящее изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстраций и примеров, специалисту в данной области техники будет понятно, что на практике можно осуществлять определенные изменения и модификации в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждая ссылочная литература, приведенная в настоящем документе, включена посредством ссылки во всей своей полноте в той же степени, как если бы каждая

отдельная ссылочная литература была отдельно включена посредством ссылки. В случае конфликта между настоящей заявкой и предусмотренной в настоящем документе ссылкой, настоящая заявка будет иметь преимущество.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R¹ выбирают из группы, состоящей из C₃-C₄ алкила, C₃-C₅ циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый R¹ необязательно замещен 1-3 R^a;

R² выбирают из группы, состоящей из фенила, фенил-C₁-C₄ алкила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероарил-C₁-C₄ алкила, где каждый R² необязательно замещен 1-5 R^b;

R³ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₄ алкила, C₃-C₄ циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, где каждый R³ необязательно замещен 1-3 R^c;

R⁴ представляет собой H;

X выбирают из группы, состоящей из H и F;

каждый R^a независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, CN, гидроксила, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ аокси, фенила, фенил-C₁-C₄ алкила, фенил-C₁-C₄ алкокси, фенокси, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2} и -CONR^{a1}R^{a2}, где каждый R^{a1} и R^{a2} независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила и фенила, или, необязательно, R^{a1} и R^{a2} при присоединении к атому азота взятые вместе образуют 4-6-членное кольцо;

каждый R^b независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, CN, гидроксила, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, фенокси, фенил-C₁-C₄ алкокси, метилендиокси, дифторметилендиокси, -COR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, -SO₂NR^{b1}R^{b2}, CONR^{b1}R^{b2}, NR^{b1}R^{b2}, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо, где каждый R^{b1} и R^{b2} независимо выбирают из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, или, необязательно, R^{b1} и R^{b2} при присоединении к атому азота взятые вместе образуют 4-6-членное кольцо; и

каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила и C₁-C₂ алкокси; и

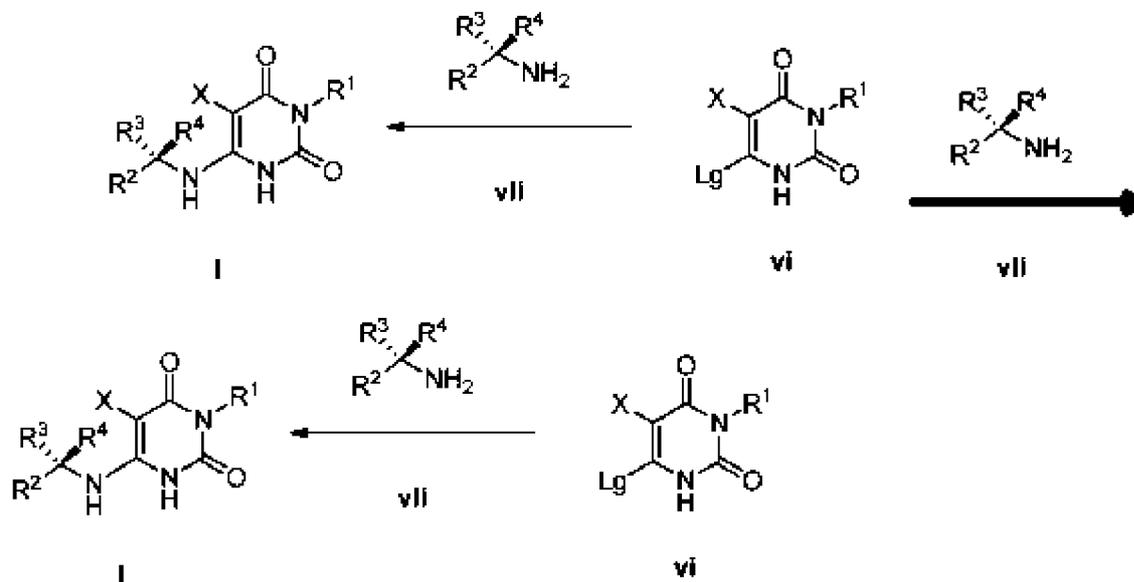
где:

5-6-членный гетероарил в случае R¹ или R² включает от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и

4-7-членный гетероциклоалкил в случае R^1 или R^2 включает от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

способ включает:

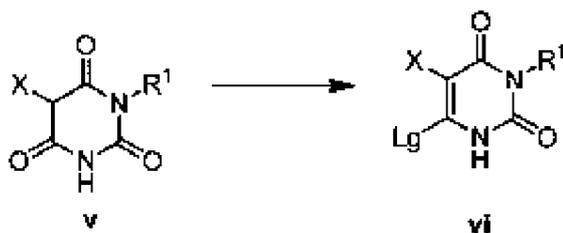
взаимодействие соединения формулы vi с соединением формулы vii с образованием соединения Формулы (I)



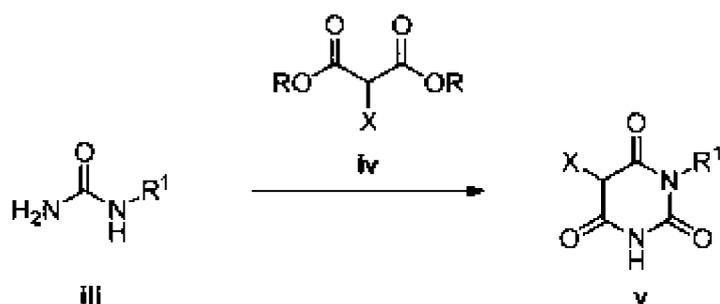
где Lg представляет собой уходящую группу.

2. Способ по п.1, где Lg представляет собой галоген.

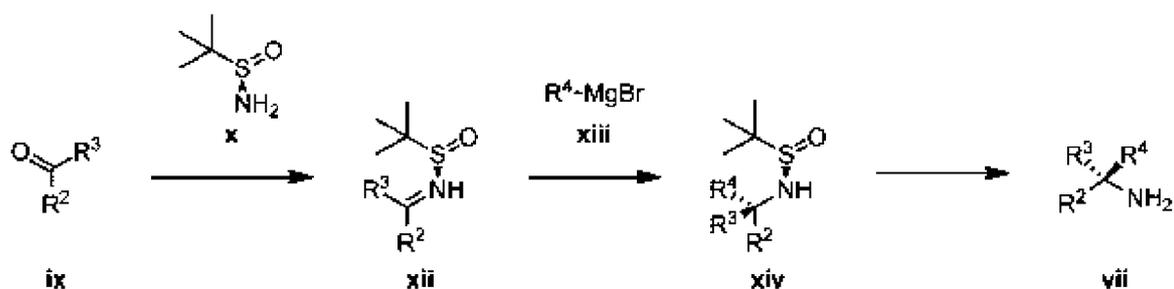
3. Способ по п.п.1 или 2, дополнительно включающий превращение соединения формулы v с помощью уходящей группы в соединение формулы vi



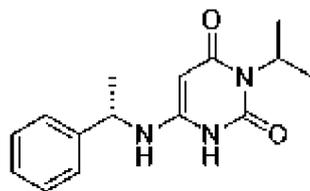
4. Способ по п.3, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы iii с соединением формулы iv, где R представляет собой метил, в реакции конденсации с образованием соединения формулы v



5. Способ по любому из п.п.1-4, дополнительно включающий получение соединения формулы vii путем взаимодействия соединения формулы ix с соединением формулы x с образованием соединения формулы xii, взаимодействие соединения формулы xii с соединением формулы xiii с образованием соединения формулы xiv и превращение соединения формулы xiv в соединение формулы vii

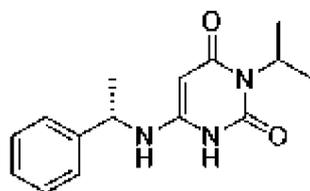


6. Способ по любому из п.п.1-5, где соединение Формулы (I) имеет формулу

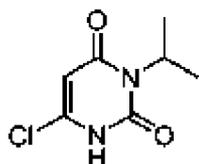


или его фармацевтически приемлемую соль.

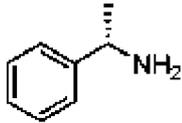
7. Способ получения соединения формулы



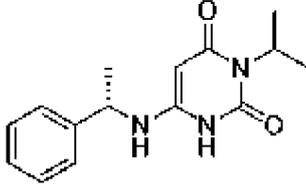
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:
взаимодействие соединения формулы



с соединением формулы

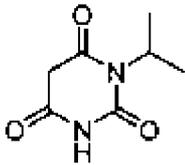


с получением соединения формулы

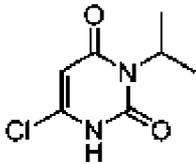


или его фармацевтически приемлемой соли.

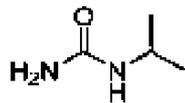
8. Способ по п.7, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы



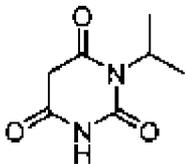
с $POCl_3$ с получением соединения формулы



9. Способ по п.8, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы

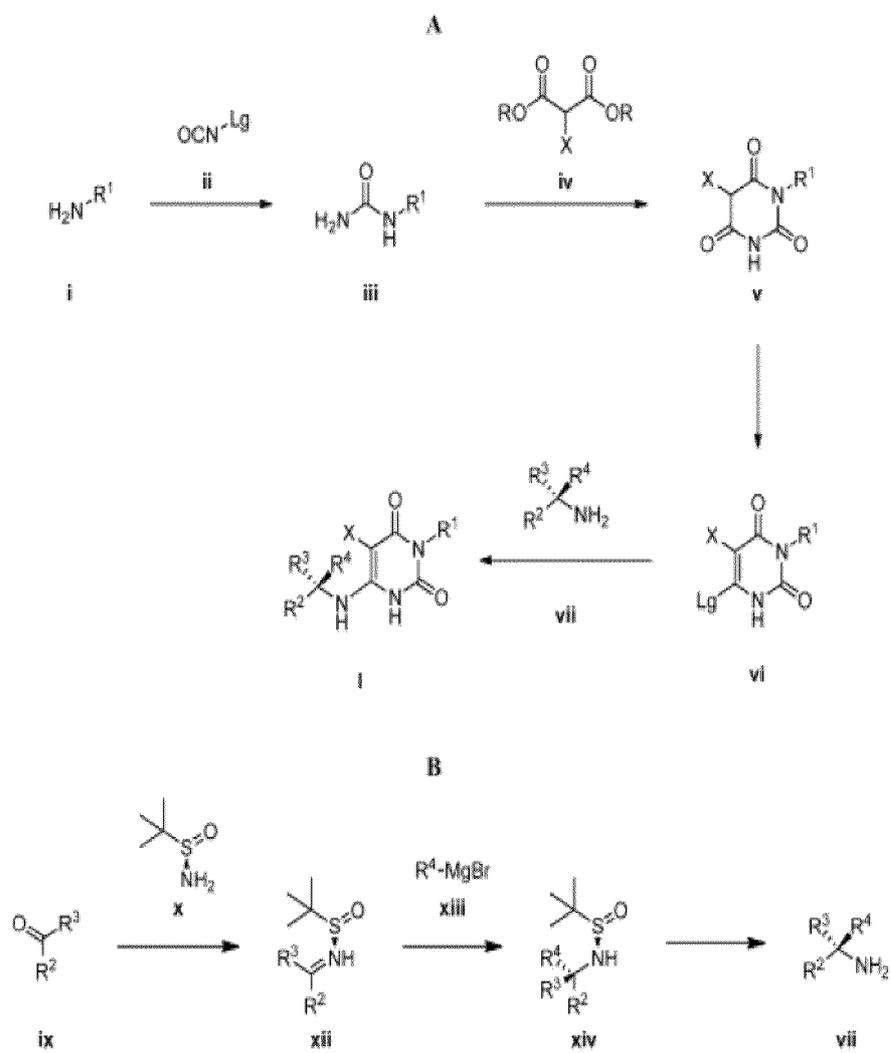


с диметилмалонатом с получением соединения формулы



По доверенности

Фигура 1



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 95604-909864	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2014/043192	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19 June 2014 (19-06-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 21 June 2013 (21-06-2013)	
Applicant MYOKARDIA, INC.			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRIMIDINEDIONE COMPOUNDS AGAINST CARDIAC CONDITIONS

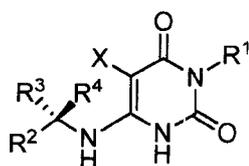
5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract:

Provided are novel pyrimidine dione compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof, that are useful for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and conditions associated with left ventricular hypertrophy or diastolic dysfunction. The synthesis and characterization of the compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof, are described, as well as methods for treating HCM and other forms of heart disease.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/043192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D403/12 A61K31/513 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/04
 C07D405/04 C07D405/12 C07D239/545 C07D239/553 C07D413/04
 A61P9/10
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HERBERT GOLDNER ET AL: "Neue Reaktionen mit Nitrosouracilderivaten, II. Synthese von 8H-Xanthinen, 8H-Xanthin-7-N-oxiden und 3H-Pyrimido[5.4-c]-1.2.5-oxadiazinen", JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, vol. 692, no. 1, 7 April 1966 (1966-04-07), pages 134-150, XP055134233, WEINHEIM; DE ISSN: 0075-4617, DOI: 10.1002/jlac.19666920117 page 144; table 1; compound 9th ----- -/--	1-4, 10-13

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier application or patent but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 13 August 2014	Date of mailing of the international search report 04/09/2014
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sotoca Usina, E
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/043192

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/014868 A2 (WARNER LAMBERT CO [US]; HICKS JAMES LESTER [US]; ROARK WILLIAM HOWARD) 19 February 2004 (2004-02-19) Pages 29-31 Embodiments 74, 75, 80, 81, 88, 89 Page 33 3rd Embodiment; claims 1-4, 8-9 -----	1-22
A	US 5 008 267 A (KATAKAMI TSUTOMU [JP] ET AL) 16 April 1991 (1991-04-16) the whole document -----	1-22
A	SAEKI T ET AL: "SELECTIVE BLOCK OF DELAYED RECTIFYING POTASSIUM CURRENT IN THE RABBIT SINOATRIAL NODE BY A NOVEL CLASS III ANTIARRHYTHMIC AGENT MS-551", HEART AND VESSELS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 9, no. 2, 1 January 1994 (1994-01-01) , pages 87-95, XP002049602, ISSN: 0910-8327, DOI: 10.1007/BF01751942 the whole document -----	1-22
A	JP H06 128238 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 10 May 1994 (1994-05-10) the whole document -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members:

International application No PCT/US2014/043192

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004014868	A2	19-02-2004	AT 359791 T 15-05-2007
			AU 2003250471 A1 25-02-2004
			BR 0313385 A 14-06-2005
			CA 2497656 A1 19-02-2004
			DE 60313350 T2 03-01-2008
			EP 1553949 A2 20-07-2005
			ES 2283851 T3 01-11-2007
			JP 2006500351 A 05-01-2006
			MX PA05001783 A 25-04-2005
			US 2004053952 A1 18-03-2004
			WO 2004014868 A2 19-02-2004
US 5008267	A	16-04-1991	AT 115952 T 15-01-1995
			AU 613805 B2 08-08-1991
			AU 4386989 A 31-05-1990
			DE 68920125 D1 02-02-1995
			DE 68920125 T2 03-08-1995
			DK 535789 A 30-04-1990
			EP 0369627 A2 23-05-1990
			ES 2066000 T3 01-03-1995
			HU 210780 B 28-07-1995
			NO 894299 A 30-04-1990
			NZ 231165 A 25-02-1992
			US 5008267 A 16-04-1991
JP H06128238	A	10-05-1994	NONE