

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392993 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.08

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.25

(54) МОДУЛЯТОРЫ TREX1

(31) 63/179,723

(32) 2021.04.26

(33) US

(86) PCT/US2022/026103

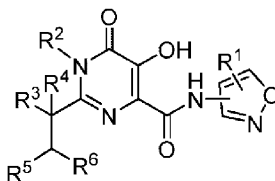
(87) WO 2022/232004 2022.11.03

(71) Заявитель:
КОНСТЕЛЛЕЙШН
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Левелл Джулиан Р., Коффин Аарон,
Заблоцки Мэри-Маргарет, Уилсон
Джонатан Е., Кханна Авинаш, Герин
Дэвид Дж., Макэлрой Уилльям Т.,
Рокник Дженнифер Л. (US)

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

(57) Предложены соединения формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли и композиции, которые полезны для лечения множества состояний, ассоциированных с TREX1.

A1

202392993

202392993

A1

МОДУЛЯТОРЫ TREX1

Родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 63/179,723, поданной 26 апреля 2021 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

[0002] Потенциальная иммунная терапия необходима при раке, связанном с распознаванием чужого врожденной иммунной системой, и для обнаружения и защиты от потенциальной опасности. Раковые клетки антигенно отличаются от своих нормальных аналогов и излучают сигналы опасности, предупреждающие иммунную систему, подобно вирусной инфекции. Эти сигналы, которые включают в себя молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP) и молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP), дополнительно активируют врожденную иммунную систему, что приводит к защите хозяина от различных угроз (*Front. Cell Infect. Microbiol.* **2012**, 2, 168).

[0003] Эктопически экспрессируемая одноцепочечная ДНК (оцДНК) и двухцепочечная ДНК (дцДНК) представляют собой известные PAMP и/или DAMP, которые распознаются циклической GMP-AMP синтазой (сGAS), сенсором нуклеиновой кислоты (*Nature* **2011**, 478, 515-518). При распознавании цитозольной ДНК, сGAS катализирует образование циклического динуклеотида 2',3'-сGAMP, мощного вторичного мессенджера и активатора ER трансмембранного адаптерного белка-стимулятора генов интерферона (STING) (*Cell Rep.* **2013**, 3, 1355-1361). Активация STING запускает фосфорилирование IRF3 через TBK1, что, в свою очередь, приводит к продуцированию интерферона I типа и активации интерферон-стимулируемых генов (ISG); необходимое условие активации врожденного иммунитета и инициации адаптивного иммунитета. Таким образом, продуцирование интерферонов I типа представляет собой ключевой мост между врожденным и адаптивным иммунитетом (*Science* **2013**, 341, 903-906).

[0004] Избыток IFN типа I может быть вредным для хозяина и вызывать аутоиммунитет, поэтому существуют механизмы отрицательной обратной связи, которые сдерживают иммунную активацию, опосредованную IFN I типа. 3'-репарационная экзонуклеаза 1 (TREX1) представляет собой 3'-5'-экзонуклеазу ДНК, ответственную за удаление эктопически экспрессируемой оцДНК и дцДНК и, следовательно, является ключевым репрессором пути сGAS/STING (*PNAS* **2015**, 112, 5117-5122).

[0005] Интерфероны I типа и нижестоящие провоспалительные цитокиновые ответы имеют решающее значение для развития иммунных ответов и их эффективности. Интерфероны I типа усиливают как способность дендритных клеток и макрофагов захватывать, обрабатывать, презентировать и перекрестно презентировать антигены Т-клеткам, так и их способность стимулировать Т-клетки через активацию костимулирующих молекул, таких как CD40, CD80 и CD86 (*J. Exp. Med.* **2011**, 208, 2005-

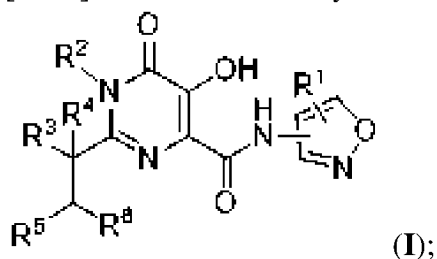
2016). Интерфероны I типа также связывают свои собственные рецепторы и активируют гены, отвечающие на интерферон, что способствует активации клеток, участвующих в адаптивном иммунитете (*EMBO Rep.* **2015**, 16, 202-212).

[0006] С терапевтической точки зрения, интерфероны I типа и соединения, которые могут индуцировать продуцирование интерферона I типа, имеют потенциал для использования при лечении рака человека (*Nat. Rev Immunol.* **2015**, 15, 405-414). Интерфероны могут напрямую ингибировать пролиферацию опухолевых клеток человека. Кроме того, интерфероны I типа могут усиливать противоопухолевый иммунитет, запуская активацию клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Важно отметить, что противоопухолевая активность блокады PD-1 требует наличия уже существующих внутриопухолевых Т-клеток. Превращая холодные опухоли в горячие и, тем самым, вызывая спонтанный противоопухолевый иммунитет, терапия, индуцирующая IFN I типа, может расширить круг пациентов, отвечающих на анти-PD-1 терапию, а также повысить эффективность анти-PD1 терапии.

[0007] Генетические исследования на людях и мышах предполагают, что ингибирование TREX1 может быть возможным при системном пути доставки, и поэтому соединения, ингибирующие TREX1, могут играть важную роль в противоопухолевой терапии. TREX1 является ключевым фактором, определяющим ограниченную иммуногенность раковых клеток, отвечающих на лучевую терапию [*Trends in Cell Biol.*, **2017**, 27 (8), 543-4; *Nature Commun.*, **2017**, 8, 15618]. TREX1 индуцируется генотоксическим стрессом и участвует в защите клеток глиомы и меланомы от противораковых лекарственных средств [*Biochim. Biophys. Acta*, **2013**, 1833, 1832-43]. Терапия STACT-TREX1 демонстрирует высокую противоопухолевую эффективность на нескольких моделях рака у мышей [Glickman et al, Poster P235, 33rd Annual Meeting of Society for Immunotherapy of Cancer, Washington DC, Nov. 7-11, **2018**]. Экспрессия (TREX1) коррелирует с ростом клеток рака шейки матки *in vitro* и прогрессированием заболевания *in vivo* [*Scientific Reports* 1019, 9, 351]. Помимо онкологии, существует также поддержка того, что агонисты пути IFN могут быть полезны в противовирусной терапии, например, агонисты STING индуцируют врожденный противовирусный иммунный ответ против вируса гепатита В посредством стимуляции пути IFN и повышения регуляции ISG [*Antimicrob. Agents Chemother.* 2015, 59:1273-1281], и TREX1 ингибирует врожденный иммунный ответ на ВИЧ 1 типа [*Nature Immunology*, 2010, 11(11), 1005].

Сущность изобретения

[0008] В настоящем документе предложены соединения, имеющие Формулу I:



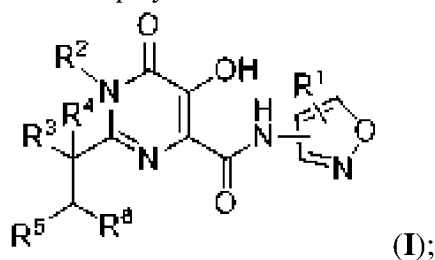
и их фармацевтически приемлемые соли и композиции, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 такие, как описано в настоящем документе. Описанные соединения и композиции модулируют TREX1 и полезны в различных терапевтических целях, например, при лечении рака.

[0009] В одном аспекте, было обнаружено, что описанные соединения проявляют выраженные кинетические свойства. См., например, **Таблицу 9**.

Подробное описание

1. Общее описание соединений

[0010] В первом варианте осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой галоген, водород, (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил;

R^2 представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилOR^a, $-(C_1-C_4)$ алкилSR^a или $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c;

R^a выбран из водорода, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, $-COOR^b$ и $-C(O)NR^bR^c$;

R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой водород, галоген, (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил;

R^5 представляет собой фенил, 5-7-членный гетероарил или 5-7-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R^7 ;

R^6 представляет собой 5-7-членный гетероарил или 5-7-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R^8 ; и

R^7 и R^8 каждый независимо выбран из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) дейтероалкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилOR^a, $-(C_1-C_4)$ алкилSR^a, $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c, $-(C_1-C_4)$ алкилциано, $-(C_1-C_4)$ алкилC(O)NR^bR^c, циано, $-[(C_1-C_4)$ алкил(4-7-членного гетероцикла)], $-(4-7-членного гетероцикла)$, $-[(C_1-C_4)$ алкил (C_3-C_5) циклоалкила], $-C(O)NR^bR^c$, $-COR^b$ и $-COOR^b$, где указанный 4-7-членный гетероцикл и (C_3-C_5) циклоалкил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, $COOR^b$, $-C(O)NR^bR^c$ и $-COR^b$

2. Определения

[0011] При использовании для описания химической группы, которая может иметь

несколько точек присоединения, дефис (-) обозначает точку присоединения этой группы к переменной, для которой она определена. Например, -NHC(O)OR^a и -NHC(S)OR^a означают, что точка присоединения этой группы находится на атоме азота.

[0012] Термины «гало» и «галоген» относятся к атому, выбранному из фтора (фтор, -F), хлора (хлор, -Cl), брома (бром, -Br) и йода (йод, -I).

[0013] Термин «алкил», когда он используется отдельно или как часть более крупной группы, такой как «галогеналкил» и подобные, означает насыщенный одновалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью. Если не указано иное, алкильная группа обычно имеет 1-4 атома углерода, *т.е.* $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил.

[0014] Термин «дейтероалкил», когда он используется отдельно или как часть более крупной группы, такой как «галодейтероалкил» и подобные, означает насыщенный одновалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, в котором один или несколько атомов водорода замещены дейтерием. Если не указано иное, дейтероалкильная группа обычно имеет 1-4 атома углерода, *т.е.* $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ дейтероалкил, такой как -CD_4 или -CHD_3 .

[0015] «Алкокси» означает алкильный радикал, присоединенный через атом кислорода, представленный -О-алкилом. Например, « $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси» включает метокси, этокси, пропокси и бutoкси.

[0016] Термин «галогеналкил» включает моно-, поли- и пергалоалкильные группы, где галогены независимо выбраны из фтора, хлора, брома и йода.

[0017] «Галоалкокси» представляет собой галогеналкильную группу, которая присоединена к другой группе через атом кислорода, например, такой как -OSCHF_2 или -OSCF_3 .

[0018] Термин «гетероарил», используемый отдельно или как часть более крупной группы, относится к 5-12-членному (например, 5-7-членному) ароматическому радикалу, содержащему 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. Гетерарильная группа может быть моно- или бициклической. Моноциклический гетероарил включает, например, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, триазилил, тетразилил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и т.д. Бициклические гетероарилы включают группы, в которых моноциклическое гетероарильное кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными или гетероарильными кольцами. Неограничивающие примеры включают индолил, имидазопиридинил, бензооксазолил, бензооксодиазолил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, хиназолинил, хиноксалинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, пиразолопиридинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Следует понимать, что, если указано, необязательные заместители в гетероарильной группе могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, *например*, положение, в котором присоединен гетероарил.

[0019] Термин «гетероциклил» означает 4-12-членное (например, 5-7-членное)

насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Гетероциклическое кольцо может быть присоединен к его боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Гетероциклическая группа может быть моно- или бициклической. Примеры моноциклических насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, морфолинил, дигидрофуранил, дигидропиранил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, дигидропиримидинил и тетрагидропиримидинил. Следует понимать, что, если указано, необязательные заместители в гетероциклической группе могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, *например*, положение, в котором присоединен гетероцикл.

[0020] Термин «циклоалкил» относится к циклическому углеводороду, имеющему, если не указано иное, от 3 до 10 атомов углерода в кольце (например, от 3 до 5 атомов углерода в кольце). Циклоалкильные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, цикlopентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил и циклооктил. Следует понимать, что, если указано, необязательные заместители в циклоалкиле могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, *например*, положение, в котором присоединена циклоалкильная или циклоалифатическая группа.

[0021] Описанные соединения существуют в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры представляют собой это соединения, различающиеся только их пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные изображения которых не совпадают при наложении, чаще всего потому, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. «Энантиомер» означает одну из пары молекул, которые являются зеркальными отражениями друг друга и не совпадают при наложении. Диастереомеры представляют собой стереоизомеры, содержащие два или несколько асимметрично замещенных атома углерода. «R» и «S» представляют собой конфигурацию заместителей вокруг одного или нескольких хиральных атомов углерода.

[0022] «Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение эквимольных количеств двух энантиомеров, где такие смеси не проявляют оптической активности, *т. е.* не вращают плоскость поляризованного света.

[0023] Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер имеет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе чистоту относительно всех других стереоизомеров. Массовая доля чистоты относительно всех других стереоизомеров представляет собой отношение массы одного стереоизомера к массе других стереоизомеров. Когда одиночный энантиомер назван или изображен структурой, указанный или названный энантиомер имеет оптическую чистоту по меньшей мере 60%,

70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Массовая доля оптической чистоты представляет собой отношение массы энантиомера к массе энантиомера плюс массе его оптического изомера.

[0024] Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, и названная или изображенная структура включает более одного стереоизомера (*например*, как в диастереомерной паре), следует понимать, что включен один из рассматриваемых стереоизомеров или любая смесь рассматриваемых стереоизомеров. Следует также понимать, что стереоизомерная чистота названного или изображенного стереоизомера составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе относительно всех других стереоизомеров. Стереоизомерную чистоту в этом случае определяют путем деления общей массы смеси стереоизомеров, охваченных названием или структурой, на общую массу смеси всех стереоизомеров.

[0025] Когда описанное соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии, и соединение имеет один хиральный центр, следует понимать, что название или структура охватывает один энантиомер соединения, свободный от соответствующего оптического изомера, рацемическую смесь соединения или смеси, обогащенные одним энантиомером, по сравнению с его соответствующим оптическим изомером.

[0026] Когда описанное соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и, *например*, соединение имеет более одного хирального центра (*например*, по меньшей мере два хиральных центра), следует понимать, что название или структура охватывает один стереоизомер, свободный от других стереоизомеров, смеси стереоизомеров или смеси стереоизомеров, в которых один или несколько стереоизомеров обогащены по сравнению с другим(и) стереоизомером(ами). *Например*, название или структура может охватывать один стереоизомер, не содержащий других диастереомеров, смеси стереоизомеров или смеси стереоизомеров, в которых один или несколько диастереомеров обогащены по сравнению с другим(и) диастереомером(ами).

[0027] Термин «TREX1» относится к 3' репарационной экзонуклеазе 1 или экзонуклеазе 1 репарации ДНК, которая представляет собой фермент, который у человека кодируется геном TREX1. *Mazur DJ, Perrino FW (Aug 1999). "Identification and expression of the TREX1 and TREX2 cDNA sequences encoding mammalian 3'-->5' exonucleases". J Biol Chem. 274 (28): 19655-60. doi:10.1074/jbc.274.28.19655. PMID 10391904; Hoss M, Robins P, Naven TJ, Pappin DJ, Sgouros J, Lindahl T (Aug 1999). "A human DNA editing enzyme homologous to the Escherichia coli DnaQ/MutD protein". EMBO J. 18 (13): 3868-75. doi:10.1093/emboj/18.13.3868. PMC 1171463. PMID 10393201.* Этот ген кодирует основную 3'-->5' экзонуклеазу ДНК в клетках человека. Белок представляет собой непротессивную экзонуклеазу, которая может выполнять функцию корректуры ДНК полимеразы человека. Он также является компонентом комплекса SET и быстро разрушает 3'-концы никованной ДНК во время гибели клеток, опосредованной гранзимом А. Клетки, лишенные функционального TREX1, демонстрируют активацию контрольной точки хронического

повреждения ДНК и внеядерное накопление эндогенного субстрата одноцепочечной ДНК. Похоже, что белок TREX1 обычно действует на одноцепочечные полинуклеотиды ДНК, образующиеся в результате обработки аберрантных промежуточных продуктов репликации. Это действие TREX1 ослабляет передачу сигналов контрольных точек повреждения ДНК и предотвращает патологическую иммунную активацию. TREX1 метаболизирует обратно-транскрибируемую одноцепочечную ДНК эндогенных ретротранспозонов в результате внутриклеточного противовирусного надзора, что приводит к мощному ответу IFN I типа. TREX1 помогает ВИЧ-1 ускользать от цитозольного зондирования путем разрушения вирусной ДНК в цитоплазме.

[0028] Термин «TREX2» относится к 3' репарационной экзонуклеазе 2, представляющей собой фермент, который у человека кодируется геном TREX2. Этот ген кодирует ядерный белок с 3' - 5' экзонуклеазной активностью. Кодируемый белок участвует в восстановлении разрыва двухцепочечной ДНК и может взаимодействовать с ДНК-полимеразой δ . Ферменты с этой активностью участвуют в репликации, репарации и рекомбинации ДНК. TREX2 представляет собой 3'-эксонуклеазу, которая преимущественно экспрессируется в кератиноцитах и способствует эпидермальному ответу на повреждение ДНК, вызванное UVB. Биохимические и структурные свойства TREX2 аналогичны TREX1, хотя и не идентичны. Эти два белка имеют общую димерную структуру и могут обрабатывать субстраты оДНК и дцДНК *in vitro* с почти одинаковыми значениями k_{cat} . Однако некоторые особенности, связанные с кинетикой ферментов, структурными доменами и внутриклеточным распределением, отличают TREX2 от TREX1. TREX2 обладает в 10 раз более низкой аффинностью к субстратам ДНК *in vitro* по сравнению с TREX1. В отличие от TREX1, у TREX2 отсутствует COOH-концевой домен, который может опосредовать белок-белковые взаимодействия. TREX2 локализован как в цитоплазме, так и в ядре, тогда как TREX1 обнаруживается в эндоплазматическом ретикулуме и мобилизуется в ядро во время гибели клеток, опосредованной гранзимом А, или после повреждения ДНК.

[0029] Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, *например*, домашних животных (*например*, собак, кошек и подобных), сельскохозяйственных животных (*например*, коров, свиней, лошадей, овец, коз и подобных) и лабораторных животных (*например*, крыс, мышей, морских свинок и подобных). Обычно субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[0030] Термин «ингибировать», «ингибирование» или «ингибирование» включает снижение исходной активности биологической активности или процесса.

[0031] Используемые в настоящем документе термины «лечение», «лечить» и «лечение» относятся к обращению вспять, облегчению, задержке начала или ингибированию прогрессирования заболевания или нарушения или одного или нескольких их симптомов, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах, лечение может вводиться после того, как развился один или несколько симптомов, *т.е.*

терапевтическое лечение. В других аспектах, лечение может вводиться при отсутствии симптомов. Например, лечение может вводиться восприимчивому индивидууму до появления симптомов (*например*, в свете истории симптомов и/или в свете воздействия на конкретный организм или других факторов восприимчивости), *т.е.* профилактическое лечение. Лечение также можно продолжить после исчезновения симптомов, например, чтобы отсрочить их рецидив.

[0032] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или наполнителю, который не разрушает фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничены ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частичные смеси глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

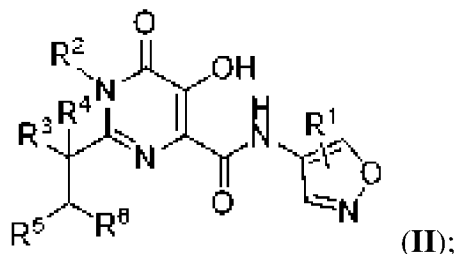
[0033] При использовании в лекарственных средствах, соли соединений, описанных в настоящем документе, относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, включают, например, соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная, фосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая, бензойная, метансульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты). Соединения настоящего изобретения с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(и) основанием(ями). Подходящие фармацевтически приемлемые основные соли включают, например, соли аммония, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция). Соединения с четвертичной аммониевой группой также содержат противоион, такой как хлорид, бромид, йодид, ацетат, перхлорат и подобные. Другие примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, бензоаты и соли аминокислот, таких как глутаминовая кислота.

[0034] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в настоящем документе,

которое будет вызывать желаемый или полезный биологический или медицинский ответ у субъекта, например, дозировке от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день.

3. Соединения

[0035] Во втором варианте осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы II:



или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные такие, как описано выше для Формулы I.

[0036] В третьем варианте осуществления, R¹ в соединениях формулы I или II или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой водород, где остальные переменные такие, как описано выше для формулы I или формулы II.

[0037] В четвертом варианте осуществления, R² в соединениях формулы I или II или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой (C₁-C₄)алкил, где остальные переменные такие, как описано выше для формулы I или формулы II или третьего варианта осуществления.

[0038] В пятом варианте осуществления, R³ в соединениях формулы I или II или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген, водород или (C₁-C₄)алкил, где остальные переменные такие, как описано выше для формулы I или формулы II или третьего или четвертого варианта осуществления. Альтернативно, как часть пятого варианта осуществления, R³ в соединениях формулы I или II или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой водород, где остальные переменные такие, как описано выше для формулы I или формулы II или третьего или четвертого варианта осуществления.

[0039] В шестом варианте осуществления, R⁴ в соединениях формулы I или II или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой водород, (C₁-C₄)алкил или галоген(C₁-C₄)алкил, где остальные переменные такие, как описано выше для формулы I или формулы II или третьего, четвертого или пятого вариантов осуществления. Альтернативно, как часть шестого варианта осуществления, R⁴ в соединениях формулы I или II или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой (C₁-C₄)алкил или галоген(C₁-C₄)алкил, где остальные переменные такие, как описано выше для формулы I или формулы II или третьего, четвертого или пятого вариантов осуществления. Альтернативно, как часть шестого варианта осуществления, R⁴ в соединениях формулы I или II или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой (C₁-C₄)алкил, где остальные переменные такие, как описано выше для формулы I или формулы II или третьего, четвертого или пятого вариантов осуществления.

[0040] В седьмом варианте осуществления, R^5 в соединениях формулы **I** или **II** или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой фенил или 5-7-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R^7 , где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого или шестого варианта осуществления. Альтернативно, как часть седьмого варианта осуществления, R^5 в соединениях формулы **I** или **II** или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R^7 , где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого или шестого варианта осуществления. Альтернативно, как часть седьмого варианта осуществления, R^5 в соединениях формулы **I** или **II** или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^7 , где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого или шестого варианта осуществления.

[0041] В восьмом варианте осуществления, R^6 в соединениях формулы **I** или **II** или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой 5-7-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 , где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I** или формулы **II**, или третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого варианта осуществления. Альтернативно, как часть восьмого варианта осуществления, R^6 в соединениях формулы **I** или **II** или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой пиридинил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, пиримидинил или пиразинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R^8 , где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого варианта осуществления. Альтернативно, как часть восьмого варианта осуществления, R^6 в соединениях формулы **I** или **II** или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой пиразолил, пиримидинил или пиразинил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 , каждая из которых необязательно замещена 1-3 группами, выбранными из R^8 , где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого вариантов осуществления. Альтернативно, как часть восьмого варианта осуществления, R^6 в соединениях формулы **I** или **II** или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой пиразолил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 , каждая из которых необязательно замещена 1-3 группами, выбранными из R^8 , где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого вариантов осуществления. Альтернативно, как часть восьмого варианта осуществления, R^6 в соединениях формулы **I** или **II** или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 , каждая

из которых необязательно замещена 1-3 группами, выбранными из R^8 , где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого вариантов осуществления. Альтернативно, как часть восьмого варианта осуществления, R^6 в соединениях формулы **I** или **II** или их фармацевтически приемлемой соли представляет собой пиразинил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 , каждая из которых необязательно замещена 1-3 группами, выбранными из R^8 , где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого вариантов осуществления.

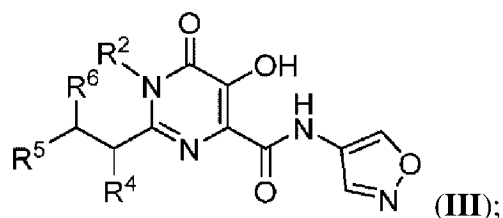
[0042] В девятом варианте осуществления, R^7 и R^8 в соединениях формулы **I** или **II**, или его фармацевтически приемлемой соли, каждый независимо выбран из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, $-(C_1-C_4)$ алкилOR^a, циано, $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c, $-[(C_1-C_4)$ алкил(4-7-членного гетероциклила)], $-[(C_1-C_4)$ алкил(C_3-C_5)циклоалкила], $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c, $-(C_1-C_4)$ алкилциано, $-(4-7-членного гетероциклила)$, $-C(O)NR^bR^c$ и $-COR^b$, где указанный 4-7-членный гетероциклил и (C_3-C_5) циклоалкил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, COOR^b, $-C(O)NR^bR^c$ и $-COR^b$, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или восьмого варианта осуществления.

[0043] В десятом варианте осуществления, R^7 в соединениях формулы **I** или **II**, или его фармацевтически приемлемой соли, выбран из галогена, (C_1-C_4) алкила, гидроксила, галоген (C_1-C_4) алкила, циано и $-C(O)NR^bR^c$, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого или девятого варианта осуществления. Альтернативно, как часть десятого варианта осуществления, R^7 в соединениях формулы **I** или **II**, или его фармацевтически приемлемой соли, выбран из галогена и циано, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого или девятого варианта осуществления.

[0044] В одиннадцатом варианте осуществления, R^8 в соединениях формулы **I** или **II**, или его фармацевтически приемлемой соли, выбран из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, $-(C_1-C_4)$ алкилOR^a, $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c, $-[(C_1-C_4)$ алкил(4-7-членного гетероциклила)], $-[(C_1-C_4)$ алкил(C_3-C_5)циклоалкила], $-(C_1-C_4)$ алкилциано, $-(4-7-членного гетероциклила)$, $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c и $-COR^b$, где указанный 4-7-членный гетероциклил и (C_3-C_5) циклоалкил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, COOR^b, $-C(O)NR^bR^c$ и $-COR^b$, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого или десятого варианта осуществления. Альтернативно, как часть одиннадцатого варианта осуществления, R^8 в соединениях формулы **I** или **II**, или его фармацевтически

приемлемой соли, выбран из галогена, (C₁-C₄)алкила, галоген(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)алкилOR^a, -(C₁-C₄)алкилNR^bR^c, -[(C₁-C₄)алкил(оксетанила)], -[(C₁-C₄)алкил(морфолинила)], -[(C₁-C₄)алкил(пиперизинила)], -[(C₁-C₄)алкилциклопропила], -(C₁-C₄)алкил-циано, -(4-7-членного гетероциклила, такого как оксетанил), -(C₁-C₄)алкилNR^bR^c и -COR^b, где указанный морфолинил, пиперизинил и циклопропил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C₁-C₄)алкила, галоген(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, COOR^b, -C(O)NR^bR^c и -COR^b, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого или десятого варианта осуществления. В другой альтернативе, как часть одиннадцатого варианта осуществления, R⁸ в соединениях формулы **I** или **II**, или его фармацевтически приемлемой соли, выбран из галогена, (C₁-C₄)алкила, галоген(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)алкилOR^a, -(C₁-C₄)алкилNR^bR^c, -[(C₁-C₄)алкил(морфолинила)], -[(C₁-C₄)алкил(пиперизинила)], -[(C₁-C₄)алкилциклопропила], -(C₁-C₄)алкил-циано, -(4-7-членного гетероциклила, такого как оксетанил), -(C₁-C₄)алкилNR^bR^c и -COR^b, где указанный морфолинил, пиперизинил и циклопропил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C₁-C₄)алкила, галоген(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, COOR^b, -C(O)NR^bR^c и -COR^b, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или формулы **II** или третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого или десятого варианта осуществления.

[0045] В двенадцатом варианте осуществления, предложено соединение формулы **III**:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R² представляет собой (C₁-C₄)алкил;

R⁴ представляет собой (C₁-C₄)алкил;

R⁵ представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 группами, выбранными из R⁷,

R⁶ представляет собой пиразолил, пиримидинил или пиазинил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R⁸;

R⁷ представляет собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил или циано;

R⁸ представляет собой галоген, (C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилOR^a, -(C₁-C₄)алкил-циано, циано, -[(C₁-C₄)алкил(4-7-членный гетероциклил)], -(4-7-членный гетероциклил), -[(C₁-C₄)алкил(C₃-C₅)циклоалкил], где указанный 4-7-членный гетероциклил и (C₃-C₅)циклоалкил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C₁-C₄)алкила, галоген(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкокси и галоген(C₁-C₄)алкокси; и

R^a представляет собой (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил.

[0046] В тринадцатом варианте осуществления, по меньшей мере один R^7 , если он присутствует, в соединениях формулы **I** или **II**, и по меньшей мере один R^7 в соединении формулы **III** или его фармацевтически приемлемой соли присутствует в орто положении, где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I**, формулы **II**, формулы **III** или третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого или одиннадцатого вариантов осуществления.

[0047] В пятнадцатом варианте осуществления, R^7 , если присутствует, в соединениях формулы **I** или **II**, и R^7 в соединении формулы **III** или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой хлор или циано, где остальные переменные такие, как описано выше для формулы **I**, формулы **II**, формулы **III** или третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого или одиннадцатого вариантов осуществления.

[0048] В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы **I**, формулы **II** и формулы **III**, включая любой из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или и фармацевтически приемлемую соль и 2) фармацевтически приемлемый носитель.

[0049] Соединения формулы **I** дополнительно описаны в примерах и включены в настоящее описание. Включены их фармацевтически приемлемые соли, а также нейтральные формы.

4. Использование, составление и применение

[0050] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, обычно полезны для модуляции активности TREX1. В некоторых аспектах, соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, ингибируют активность TREX1.

[0051] В некоторых аспектах, соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, полезны при лечении нарушения, связанного с функцией TREX1. Таким образом, в настоящем документе предложены способы лечения нарушения, связанного с функцией TREX1, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей описанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. Также предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей описанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для производства лекарственного средства для лечения нарушения, связанного с функцией TREX1. Также предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая описанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении нарушения, связанного

с TREX1.

[0052] В некоторых аспектах, соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, полезны при лечении рака.

[0053] В некоторых аспектах, рак, лечение которого осуществляют соединениями и фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе, выбран из рака толстой кишки, рака желудка, рака щитовидной железы, рака легких, лейкоза, рака поджелудочной железы, меланомы, множественной меланомы, рака головного мозга, рака ЦНС, рака почки, рака предстательной железы, рака яичников, лейкоза и рака молочной железы.

[0054] В некоторых аспектах, рак, лечение которого осуществляют соединениями и фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе, выбран из рака легких, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака и меланомы.

[0055] В некоторых аспектах, фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, составлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин «парентерально», используемый в настоящем документе, включает методы подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, интратеральной, интратекальной, внутрипеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии с методами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов.

[0056] В некоторых аспектах, фармацевтические композиции вводят перорально.

[0057] Конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество соединения, описанного в настоящем документе, в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в фармацевтической композиции.

Примеры

[0058] Типовые примеры, которые следуют ниже, предназначены для того, чтобы помочь проиллюстрировать настоящее изобретение, и не предназначены и не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения.

[0059] Обычно используемые исходные материалы получают из коммерческих

источников или получают в других примерах, если не указано иное.

[0060] Следующие сокращения имеют указанные значения:

АЦН: ацетонитрил

Ag(Phen)₂OTf: серебро(1+), бис(1,10-фенантролин-κN1,κN10)-, (T-4)-, 1,1,1-трифторметансульфонат

АИБН: азобиизобутиронитрил

ВОС: *m*-бутилоксикарбонил

КДИ: карбонилдиимидазол

Cs₂CO₃: карбонат цезия

ДБУ: 1,8-диазабициклоундец-7-ен

ДЦК: 1,3-дициклогексилкарбодиимид

ДЭА: диэтиламин

ДХЭ: 1,2-дихлорэтан

ДХМ или CH₂Cl₂: дихлорметан

ДИАД: диизопропилазодикарбоксилат

DIBAL: гидрид диизобутилалюминия

ДИПЭА или ДИЭА: N, N-диизопропилэтиламин, также известный как основание Хюнига.

ДМА: N, N-диметилацетамид

ДМАД: диметилацетилендикарбоксилат

ДМАП: 4-(диметиламино)пиридин

ДМФ: N, N-диметилформамид

ДМЭ: 1,2-диметоксиэтан

DMP: периодинан Десса-Мартина

ДМСО: диметилсульфоксид

ДФФА: дифенилфосфориазид

ДФФП: 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан

Dtbbpy: 4,4'-ди-/e/7-бутил-2,2'-дипиридил

ЭДК или ЭДКИ: гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида

EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

МК: муравьиная кислота

ГАТУ: гексафторфосфат (9-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N, N-тетраметилурония

HCl: хлористоводородная кислота

ГОАт: 1-гидрокси-7-азабензотриазол или 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол

ГОБт: 1-гидроксибензотриазол

ИПА: изопропиламин

iPrMgCl: хлорид изопропилмагния

ГМДСК: гексаметилдисилазан калия

K₂CO₃: карбонат калия

ДАЛ: диизопропиламид лития
 LiBr: бромид лития
 LiCl: хлорид лития
 LiHMDS или LHMDs: гексаметилдисилазан лития
 LiOH: гидроксид лития
 МХПБК: мета-хлорпербензойная кислота
 MeI или CH₃I: метильодид
 MeOH: метанол
 MnO₂: оксид марганца(IV)
 MsO: мезилат метансульфоната
 МТБЭ: метил-*m*-бутиловый эфир
n-BuLi: *n*-бутиллитий
 Na₂CO₃: карбонат натрия
 Na₂SO₄: сульфат натрия
 NaNH: гидрид натрия
 NaNHDS: гексаметилдисилазан натрия
 NaOH: гидроксид натрия
 NBS: N-бромсукцинимид
 NH₄Cl: хлорид аммония
 НММ: 4-метилморфолин
 NMP: N-метилпирролидинон
 XXII: хлорхромат пиридиния
 ДХП: дихромат пиридиния
 Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
 Pd(dtbpf)Cl₂: [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
 Pd(PPh₃)₄: тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)
 кт: комнатная температура
 SPhos Pd 3G: метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
 Т₃P: 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана
 ТЭА: триэтиламин
 ТФК: трифторуксусная кислота
 ТФУА: трифторуксусный ангидрид
 TfO: трифлат трифторметансульфоната
 ТГФ: тетрагидрофуран
 TMSCl: триметилсилилхлорид
 Реагент Тогни II: 1-трифторметил-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он
 [0061] Ход реакций часто отслеживают с помощью ТСХ или ЖХ-МС. ЖХ-МС записывают с использованием одного из следующих способов.
 [0062] СПОСОБ ЖХМС-1:

Подвижная фаза	(А)	2 мМ Ацетат аммония+0,1% Муравьиная кислота в воде		
	(В)	0,1% Муравьиная кислота в ацетонитриле		
Колонка	:	ВЕН С18 (50*2,1 мм) 1,7 мкм		
Поток колонки	:	0,55 мл/мин		
Градиент	:	Время (мин)	% А	% В
		0,01	98	2
		0,30	98	2
		0,60	50	50
		1,10	25	75
		2,00	0	100
		2,70	0	100
		2,71	98	2
		3,00	98	2

[0063] СПОСОБ ЖХМС-2:

Подвижная фаза	(А)	5 мМ Ацетат аммония+0,1% Муравьиная кислота в воде		
	(В)	0,1% Муравьиная кислота в ацетонитриле		
Колонка	:	ВЕН С18 (50*2,1 мм), 1,7 мкм или эквивалент		
Поток колонки	:	0,45 мл/мин		
Градиент	:	Время (мин)	% А	% В
		0,01	98	2
		0,50	98	2
		5,00	10	90
		6,00	5	95
		7,00	5	95
		7,01	98	2
		8,00	98	2

[0064] СПОСОБ ЖХМС-3:

Подвижная фаза	(А)	5 мМ Бикарбонат аммония в воде		
	(В)	ацетонитрил		
Колонка	:	Х-Bridge C18 (50*4,6 мМ), 3,5 мкм		
Поток колонки	:	1,0 мл/мин		
Градиент	:	Время (мин)	% А	% В
		0,01	95	5
		5,00	10	90

		5,80	5	95
		7,20	5	95
		7,21	95	5
		10,00	95	5

[0065] СПОСОБ ЖХМС-4:

Подвижная фаза	(A)	10 mM Ацетат аммония в воде		
	(B)	100% ацетонитрил		
Колонка	:	X-Bridge C18 (150*4,6 mM), 5 мкм или эквивалент		
Поток колонки	:	1,0 мл/мин		
Градиент	:	Время (мин)	% A	% B
		0,01	90	10
		5,00	10	90
		7,00	0	100
		11,00	0	100
		11,01	90	10
		12,00	90	10

[0066] СПОСОБ ЖХМС-5:

Подвижная фаза	(A)	10mM Ацетат аммония в воде		
	(B)	100% ацетонитрил		
Колонка	:	X-Bridge C18 (150*4,6 mM), 5 мкм или эквивалент		
Поток колонки	:	1,0 мл/мин		
Градиент	:	Время (мин)	% A	% B
		0,01	100	0
		7,00	50	50
		9,00	0	100
		11,00	0	100
		11,01	100	0
		12,00	100	0

[0067] СПОСОБ ЖХМС-6:

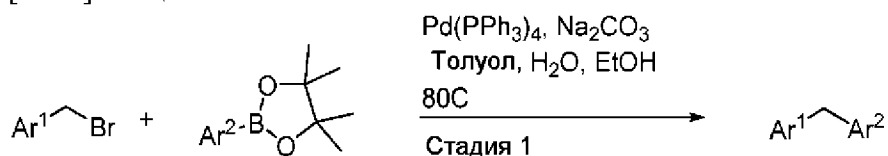
Подвижная фаза	(A)	0,1% Муравьиная кислота в воде		
	(B)	0,1% Муравьиная кислота в ацетонитриле		
Колонка	:	Zorbax SB-C8 (4,5×75 mM), 3,5 мкм		
Поток колонки	:	1,5 мл/мин		
Градиент	:	Время (мин)	% A	% B

	0,00	95	5
	3,60	5	95
	4,00	5	95
	4,50	95	5

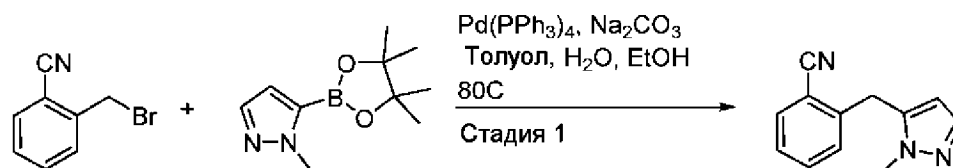
[0068] ЯМР записывают при комнатной температуре, если не указано иное, на спектрометрах Varian Inova 400 или 500 МГц, используя пик растворителя в качестве эталона, или на спектрометрах Bruker 300 или 400 МГц, используя пик ТМС в качестве внутреннего эталона.

[0069] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены с применением следующих способов и схем. Если не указано иное, все использованные исходные материалы коммерчески доступны.

[0070] Общий способ А.



[0071] Синтез ключевого промежуточного соединения 2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил)бензонитрил



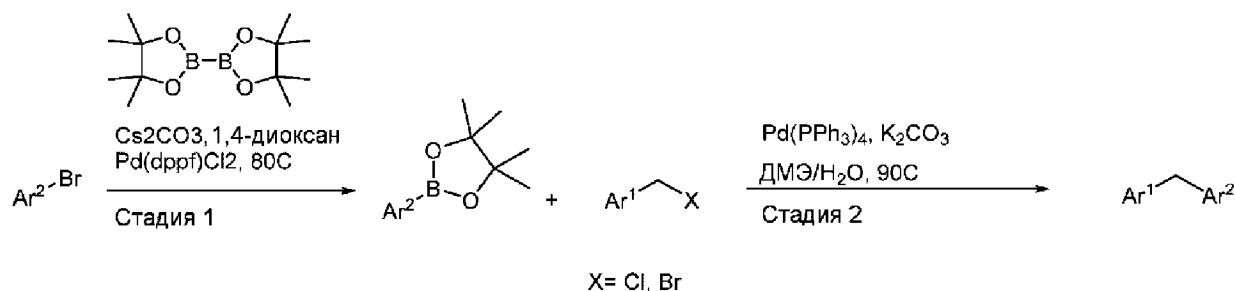
[0072] Стадия 1: 2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил)бензонитрил:

[0073] Смесь 2-(бромметил)бензонитрила (2,0 г, 10,20 ммоль), (1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (1,28 г, 10,20 ммоль) и карбоната натрия (2,16 г, 20,40 ммоль) в смеси толуол:этанол:вода (7:3:4, 28 мл) продувают газообразным аргоном в течение 20 минут. В реакционную смесь добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,589 г, 0,51 ммоль) и реакцию продувают в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревают в герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 3 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,450 г, 22%).

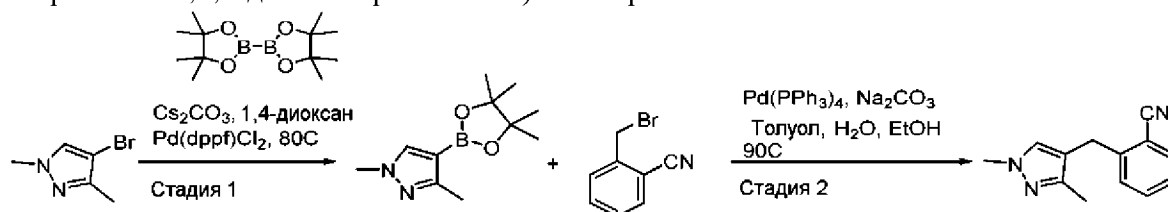
[0074] ЖХМС: *m/z* 198,1 [M⁺+1].

[0075] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3,77 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 5,85 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,48 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,69 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J*=6,8, 0,8 Гц, 1H).

[0076] Общий способ В.



[0077] Синтез ключевого промежуточного соединения 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол



[0078] Стадия 1: 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол:

[0079] Смесь 4-бром-1,3-диметил-1*H*-пиразола (3,0 г, 17,14 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (8,67 г, 34,42 ммоль) и карбоната цезия (13,92 г, 42,85 ммоль) в диоксане (60 мл) продувают в течение 20 минут газообразным аргонem. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (1,25 г, 1,71 ммоль) и реакцию продувают в течение 10 минут.

[0080] Реакционную смесь нагревают в герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь фильтруют через слой Целита и фильтрат промывают EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (1,40 г, 36%).

[0081] ЖХМС: m/z 223,3 [$M^+ + 1$].

[0082] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1,07 (с, 12H), 1,32 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 7,94 (с, 1H).

[0083] Стадия 2: 2-((1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)бензонитрил:

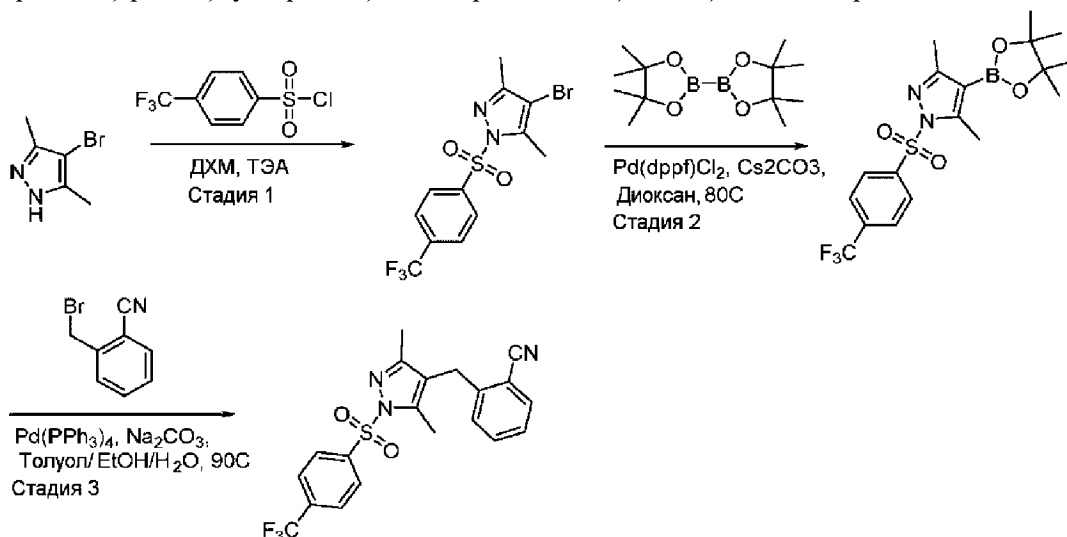
[0084] Смесь 2-(бромметил)бензонитрила (1,23 г, 6,27 ммоль), 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (1,39 г, 6,27 ммоль) и карбоната натрия (1,33 г, 12,6 ммоль) в смеси толуол:этанол:вода (7:3:4, 20 мл) продувают в течение 20 минут газообразным аргонem. Добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,363 г, 0,315 ммоль) и продувают в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревают в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь фильтруют через слой Целита и Слой Целита промывают EtOAc (3×50 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении.

Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,785 г, 59%).

[0085] ЖХМС: m/z 212,3 [$M^+ + 1$].

[0086] ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 2,07 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,65 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).

[0087] Синтез ключевого промежуточного соединения 2-((3,5-диметил-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-1H-пиразол-4-ил)метил) бензонитрил:



[0088] Стадия 1: 4-Бром-3,5-диметил-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-1H-пиразол:

[0089] В ледяной раствор 4-бром-3,5-диметил-1H-пиразола (7 г, 40,0 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляют ТЭА (7,23 мл, 52,0 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. К вышеуказанной реакционной смеси, 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (10,76 г, 44,0 ммоль) добавляют порциями при 0°C. Реакционную смесь далее перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь гасят водой (100 мл) и экстрагируют дихлорметаном (2×150 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (70 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[0090] ЖХМС: m/z 385,1 [$M^+ + 2$].

[0091] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,24 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 7,82 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,11 (д, $J=8,4$ Гц, 2H).

[0092] Стадия 2: 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-1H-пиразол:

[0093] Смесь 4-бром-3,5-диметил-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-1H-пиразола (5,0 г, 13,0 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (6,62 г, 26,0 ммоль) и карбоната цезия (10,62 г, 32,6 ммоль) в диоксане (50 мл) продувают в течение 20 минут газообразным аргонном. Добавляют Pd(dppf)Cl_2 (0,954 г, 1,30 ммоль) и продувку продолжают в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревают в

герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь фильтруют через слой Целита и фильтрат промывают EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (1,80 г, 31%).

ЖХМС m/z : 431,3 [$M^+ + 1$].

[0094] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,29 (с, 12H), 2,32 (с, 3H), 2,71 (с, 3H) 7,80 (д, $J=8,0$ Гц 2H), 8,12 (д, $J=8,4$ Гц, 2H).

[0095] Стадия 3: 2-((3,5-диметил-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-1H-пиразол-4-ил)метил)бензонитрил:

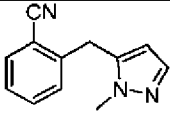
[0096] Смесь 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-1H-пиразола (15 г, 34,86 ммоль), 2-(бромметил)бензонитрила (6,83 г, 34,86 ммоль) и карбоната натрия (9,22 г, 87,15 ммоль) объединяют в толуоле:этаноле:воде (7:3:3, 195 мл), раствор продувают в течение 20 минут газообразным аргоном. Добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,013 г, 1,74 ммоль) и продувку продолжают в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревают в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 3 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь фильтруют через слой Целита и фильтрат промывают EtOAc (3×70 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением SiO_2 колоночной хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (8,5 г, 58%).

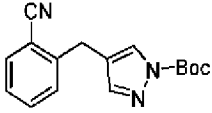
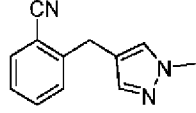
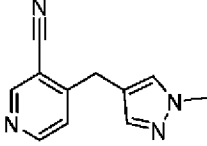
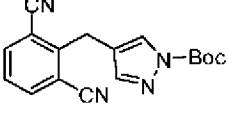
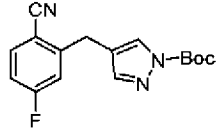
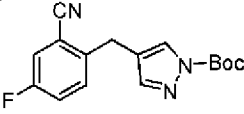
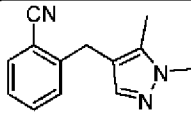
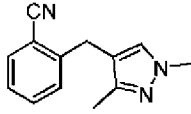
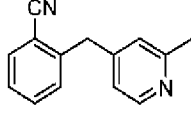
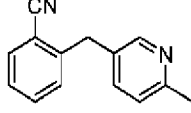
[0097] ЖХМС m/z : 420,16 [$M^+ + 1$].

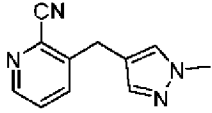
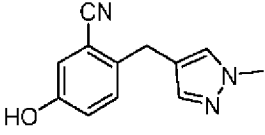
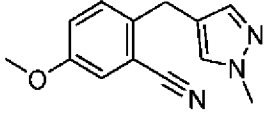
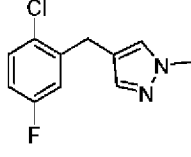
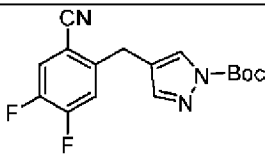
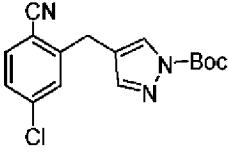
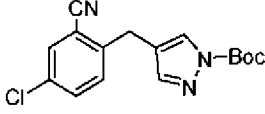
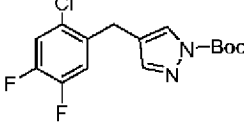
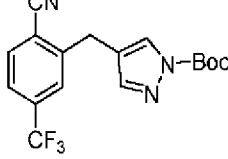
[0098] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,06 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,91 (с, 2H), 6,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,2$ Гц, 1H) 7,82 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,12 (д, $J=8,4$ Гц, 2H).

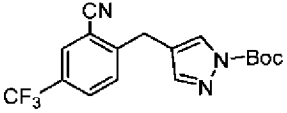
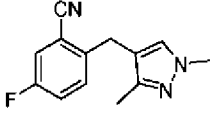
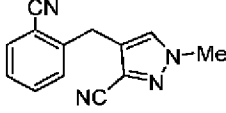
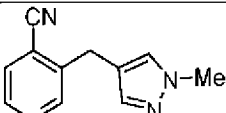
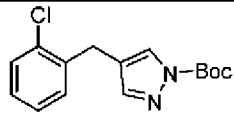
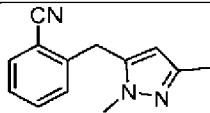
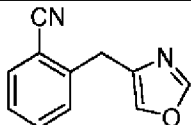
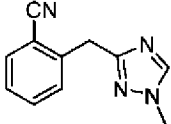
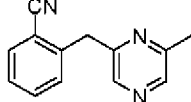
[0099] Следующие ключевые промежуточные соединения в таблице 1 получают согласно общим способам, описанным выше.

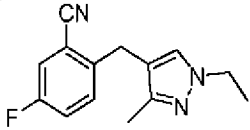
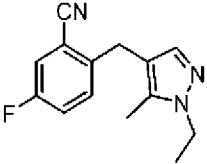
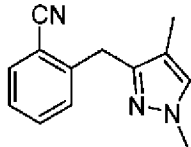
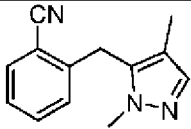
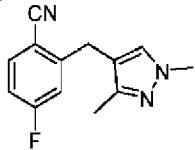
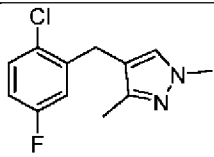
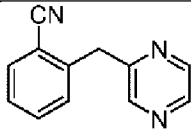
Таблица 1.

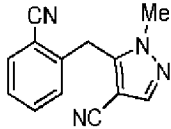
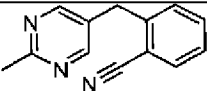
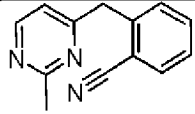
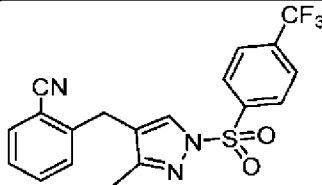
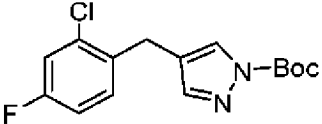
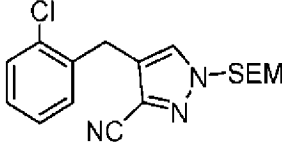
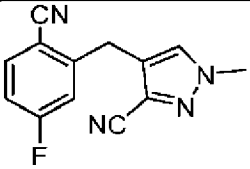
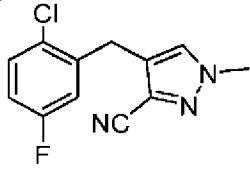
Структура	^1H ЯМР	ЖХМС
	(400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,77 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 5,85 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=6,8, 0,8$ Гц, 1H).	m/z 198,1 [$M^+ + 1$]

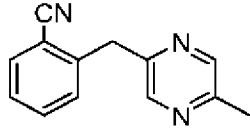
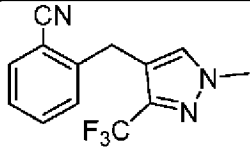
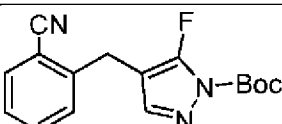
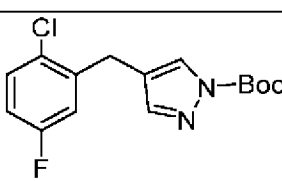
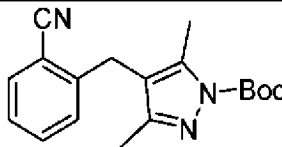
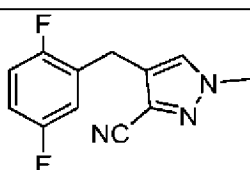
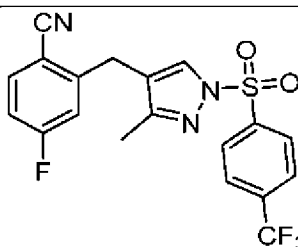
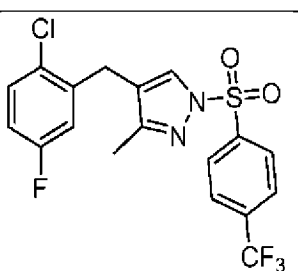
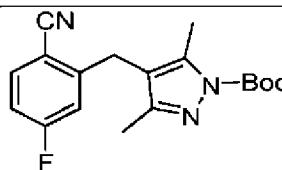
	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,08 (д, <i>J</i> =0,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, <i>J</i> =7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H), 7,54-7,39(м, 2H), 1,56 (с, 9H).	<i>m/z</i> 589,2 [2M+Na]
	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3,76 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,39-7,48 (м, 3H), 7,64 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H).	<i>m/z</i> 197,7 [M ⁺ +1]
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3,77 (с, 3H), 3,98 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 8,74 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,95(с, 1H).	<i>m/z</i> 199,1 [M ⁺ +1]
		<i>m/z</i> 209,2 [M-Boc+H] ⁺
		<i>m/z</i> 302,2 [M+H] ⁺
		<i>m/z</i> 365,1 [M+Na+MeCN] ⁺
	(400 МГц, CDCl ₃): δ 2,23 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,98 (с, 2H), 7,26-7,29 (м, 2H), 7,31 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,65 (дд, <i>J</i> =1,2 Гц, 7,6 Гц, 1H).	<i>m/z</i> 212,2 [M ⁺ +1]
	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2,07 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,65 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,80 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H).	<i>m/z</i> 212,3 [M ⁺ +1]
	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,35 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 4,15 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).	
		<i>m/z</i> 208,9 [M+H]

	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,89 (с, 3H), 4,07 (с, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,44-7,47 (м, 1H), 7,68 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,59 (дд, $J=4,8$ Гц и 1,2 Гц, 1H)	m/z 198,9 [M^++1]
		
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,76 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,37-7,36 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 2H).	m/z 228,5 [M^++1]
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,77 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 7,12 (тд, $J=8,4$ Гц, 3,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=9,6$ Гц, 3,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,47 (дд, $J=8,8$ Гц, 5,6 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H).	m/z 225,1 [M^++1]
	(300 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,21-8,06 (м, 2H), 7,74-7,60 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 1,58 (с, 9H).	m/z 220,1 [M -Boc+H]
	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,13 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,3$, 2,2 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 1,56 (с, 9H).	m/z 259,1 [M -Boc+MeCN+H]
	(300 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,10 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,05-7,93 (м, 1H), 7,80-7,66 (м, 2H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 1,56 (с, 9H).	m/z 259,0 [M -Boc+MeCN+H]
		m/z 229,1 [M -Boc+H]
	(300 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,14 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,73 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 1,56 (с, 9H).	m/z 293,1 [M -Boc+MeCN+H]

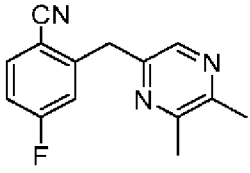
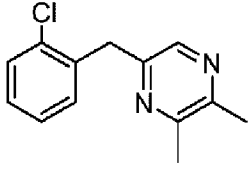
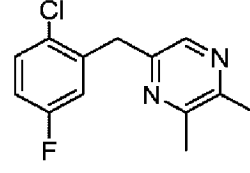
	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,40-8,25 (м, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,79-7,61 (м, 2H), 4,14 (с, 2H) 1,56 (с, 9H).	<i>m/z</i> 252,0 [M-Boc+H]
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2,07 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,43 (дд, <i>J</i> =8,8 Гц, 5,6 Гц, 1H), 7,55 (тд, <i>J</i> =8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, <i>J</i> =8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H).	<i>m/z</i> 230,1 [M ⁺ +1]
	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,84 (дд, <i>J</i> =7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).	<i>m/z</i> 223,3 [M+H]
	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3,77 (с, 3H), 3,98 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,47-7,54 (м, 2H), 8,74 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H)	<i>m/z</i> 199,0 [M ⁺ +1]
		<i>m/z</i> 293,2 [M ⁺ +1]
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2,06 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 4,18 (с, 2H), 5,62 (с, 1H), 7,40 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,48 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,69 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,86 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H).	<i>m/z</i> 212,1 [M ⁺ +1]
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 4,06 (с, 2H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,67 (т, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 7,82 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,32 (с, 1H).	<i>m/z</i> 185,2 [M ⁺ +1]
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3,79 (с, 3H), 4,16 (с, 2H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,64 (тд, <i>J</i> =8,0 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,80 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,35(с, 1H).	<i>m/z</i> 199,1 [M ⁺ +1]
	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 2,56 (с, 3H), 4,41 (с, 2H), 7,39 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,58 (т,	<i>m/z</i> 210,1 [M ⁺ +1]

	$J=7,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=4,0$ Гц, 2H).	
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,30 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,98 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,55-7,53(м, 1H), 8,83-7,81(м, 1H).	m/z 244,2 [M^++1]
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,26 (шс, 3H), 2,20 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 4,01-4,02 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,42 (шс, 1H), 7,52 (шс, 1H), 7,79 (д, $J=8,0$ Гц, 1H).	m/z 244,2 [M^++1]
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,91 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 4,01 (с, 2H), 7,33 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,61 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).	m/z 212,1 [M^++1]
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,87 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 7,04 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,46 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=7,2$ Гц, 1H).	m/z 212,0 [M^++1]
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,07 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 7,23-7,32 (м, 3H), 7,90-7,93 (м, 1H).	m/z 230,1 [M^++1]
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,05 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 7,48 (дд, $J=8,8$ Гц, 5,2 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,14-7,04 (м, 2H).	m/z 239,1 [M^++1]
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 4,39 (с, 2H), 7,46 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,52 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 8,68 (с, 1H).	m/z 195,8 [M^++1]

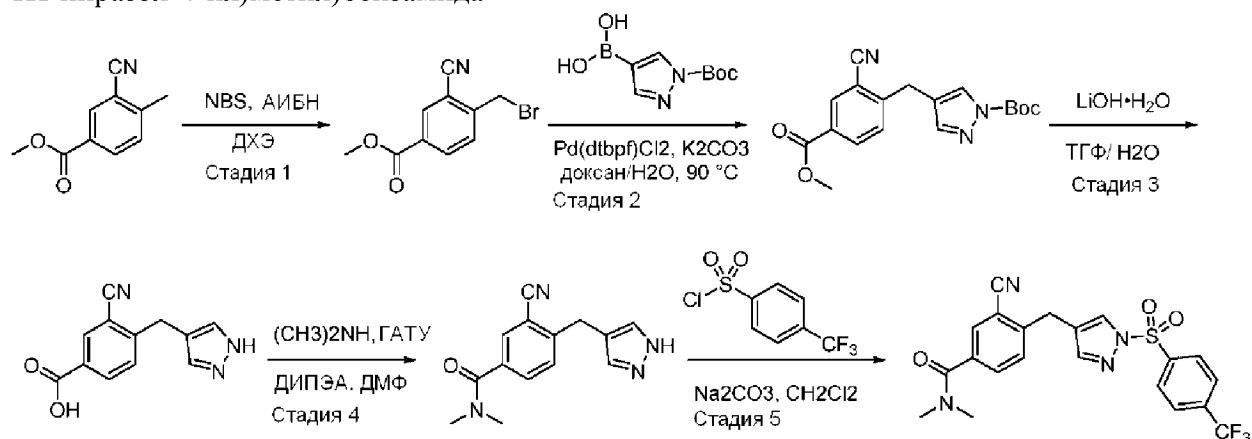
	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,76 (с, 1H), 7,73 (дд, <i>J</i> =7,7 Гц, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (тд, <i>J</i> =7,8 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H) 4,39 (с, 2H), 3,82 (с, 3H)	
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,58 (с, 3H), 4,17 (с, 2H), 7,44 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,68 (т, <i>J</i> =8 Гц, 1H), 7,82 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H).	<i>m/z</i> 209,9 [M ⁺ +1]
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,55 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 7,14 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,46-7,52 (м, 2H), 7,68 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 8,61 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H).	<i>m/z</i> 209,9 [M ⁺ +1]
		<i>m/z</i> 406,1 [M ⁺ +1]
		<i>m/z</i> 211,1 [M-Boc+H]
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,03 (д, 1H), 7,61-7,48 (м, 1H), 7,47-7,30 (м, 3H), 5,52 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H), 0,93-0,78 (м, 2H), 0,14(с, 9H)	
		<i>m/z</i> 241,1 [M ⁺ +1]
		<i>m/z</i> 250,1 [M ⁺ +1]

		m/z 210,1 [M^+ +1]
		m/z 266,1 [M^+ +1]
		m/z 202,3 [M -Boc+H]
		m/z 202,3 [M -Boc+MeCN]
		m/z 312,1 [M^+ +1]
		m/z 234,1 [M^+ +1]
		m/z 423,9 [M^+ +1]
		m/z 432,9 [M^+ +1]
		m/z 330,1 [M^+ +1]

		m/z 216,0 [M-Boc+H]
		m/z 325,0 [M ⁺ +1]
		m/z 228,1 [M ⁺ +1]
		m/z 219,0 [M ⁺ +1]
		m/z 237,0 [M ⁺ +1]
		m/z 242,0 [M ⁺ +1]
		m/z 233,0 [M ⁺ +1]
		m/z 251,0 [M ⁺ +1]
		m/z 238,1 [M ⁺ +1]
		m/z 224,0 [M ⁺ +1]

		m/z 242,2 [M^+ +1]
		m/z 233,1 [M^+ +1]
		m/z 251,1 [M^+ +1]

[00100] Синтез 3-циано-N, N-диметил-4-((1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-1H-пиразол-4-ил)метил)бензамида



[00101] Стадия 1: метил 4-(бромметил)-3-цианобензоат:

[00102] К перемешиваемому раствору метил 3-циано-4-метилбензоат (8,00 г, 45,71 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляют NBS (8,95 г, 50,28 ммоль) и 2,2-азобисизобутиронитрил (2,25 г, 13,71 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80 °С и перемешивают в течение 4 ч и в этот момент ее охлаждают до и разбавляют водой. Продукт экстрагируют ДХМ и объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , затем концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (50% EtOAc/гексан). Фракции, содержащие продукт, собирают и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого масла (8,1 г, 70% выход).

[00103] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,36 (с, 1H), 8,24 (м, 1H), 7,88 (д, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).

[00104] Стадия 2: трет-бутил 4-(2-циано-4-(метоксикарбонил)бензил)-1H-пиразол-1-карбоксилат:

[00105] К смеси метил 4-(бромметил)-3-цианобензоата (8,90 г, 35,2 ммоль), (1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (8,95 г, 42,2 ммоль) и K_3PO_4 (14,9 г, 70,4 ммоль) в диоксане (90 мл) и воде добавляют Pd(dtbpf)Cl_2 (2,29 г, 3,52 ммоль).

Полученную смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение 2 часов, в этот момент ее охлаждают до и концентрируют в вакууме. Продукт затем разбавляют водой, и продукт экстрагируют ДХМ, объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (98% ДХМ/петролейный эфир). Фракции, содержащие продукт, собирают и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого масла (7,5 г, 62% выход)

[00106] ИЭР-МС m/z : m/z 283,3 [M-Вос+MeCN+H]⁺

[00107] Стадия 3: 2-[(2-цианофенил)(фенил)метокси]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00108] К 0°C раствору трет-бутил 4-(2-циано-4-(метоксикарбонил)бензил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (3,0 г, 8,80 ммоль), растворенного в ТГФ (30 мл) и воде (6 мл) добавляют LiOH·H₂O (0,961 г, 22,8 ммоль) порциями. Полученную смесь затем нагревают до кт и перемешивают в течение 3 ч, в этот момент ее концентрируют в вакууме. Полученный водн. раствор затем подкисляют до pH 3 с HCl (2M) и продукт выделяем хроматографией с обращенной фазой (0% - 100% ацетонитрил/вода (0,1% МК), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (1,97 г, 99% выход)

[00109] ИЭР-МС m/z : m/z 228,1 [M+H]⁺

[00110] Стадия 4: 4-((1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-циано-N, N-диметилбензамид:

[00111] К 0°C перемешиваемому раствору 4-((1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-цианобензойной кислоты (1,97 г, 8,68 ммоль), гидрохлорида диметиламина (7,07 г, 86,8 ммоль экв.) и ГАТУ (5,02 г, 13,2 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют основание Хюнига (17,05 г, 132,2 ммоль) по каплям. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, и в этот момент смесь разбавляют водой и продукт экстрагируют ДХМ. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта (1,50 г), который используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

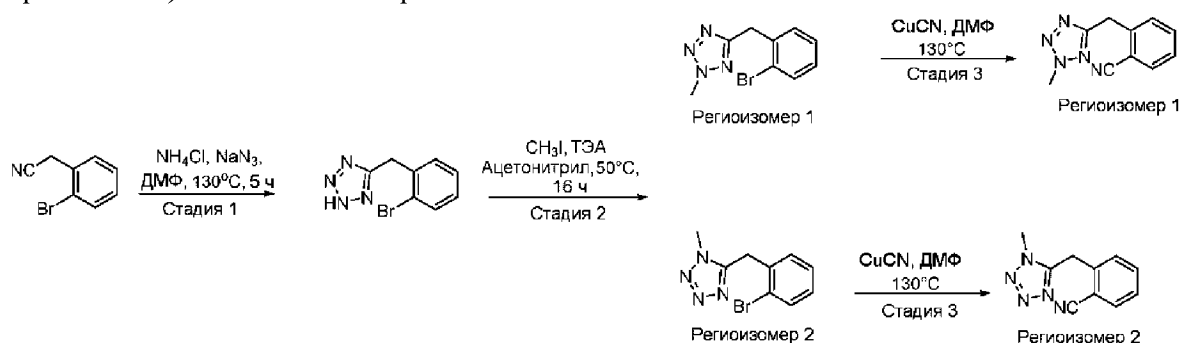
[00112] ИЭР-МС m/z : m/z 255,2 [M+H]⁺

[00113] Стадия 5: 3-циано-N, N-диметил-4-((1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)бензамид:

[00114] К смеси 4-((1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-циано-N, N-диметилбензамида (3,40 г, 13,4 ммоль) и Na₂CO₃ (2,84 г, 26,8 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляют к раствору 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (4,25 г, 17,4 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям при 0°C. Полученную реакцию перемешивают при кт в течение ночи и затем выливают в ледяную воду и продукт экстрагируют ДХМ. Органический слой собирают, промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (2:1 ДХМ/EtOAc). Фракции, содержащие продукт, собирают и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (5,6 г, 90% выход)

[00115] ИЭР-МС m/z : m/z 463,1 $[M+H]^+$

[00116] Синтез 2-((2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метил)бензонитрила и 5-(2-бромбензил)-1-метил-1Н-тетразола:



[00117] Стадия 1: 5-(2-бромбензил)-2Н-тетразол:

[00118] Смесь 2-(2-бромфенил)ацетонитрила (15 г, 76,9 ммоль), NaN_3 (10,0 г, 153,9 ммоль) и NH_4Cl (8,23 г, 153,9 ммоль) в ДМФ (150 мл) перемешивают при 130°C в течение 5 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь выливают в ледяную воду (30 мл) и экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают под вакуумом с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. (17,3 г, 94%). Неочищенное соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00119] ЖХМС: m/z 239,0 $[M+1]$, 241,0 $[M+2]$.

[00120] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 4,39 (с, 2Н), 7,24-7,29 (м, 1Н), 7,39-7,42 (м, 2Н), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 16,20 (шс, 1Н).

[00121] Стадия 2: 5-(2-бромбензил)-2-метил-2Н-тетразол (Региоизомер 1) и 5-(2-бромбензил)-1-метил-1Н-тетразол (Региоизомер 2):

[00122] К перемешиваемому раствору 5-(2-бромбензил)-2Н-тетразола (17,3 г, 72,36 ммоль) в ацетонитриле (170 мл) добавляют триэтиламин (11,2 мл, 79,59 ммоль). К полученной реакционной смеси, метилйодид (5,40 мл, 86,8 ммоль) добавляют при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь выпаривают под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с применением колоночной хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (7,5 г (Региоизомер 1) и 8,6 г (Региоизомер 2), 87,91%).

[00123] Региоизомер 1: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 4,35 (с, 3Н), 4,43 (с, 2Н), 7,15-7,20 (м, 1Н), 7,31-7,35 (м, 2Н), 7,61 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н).

[00124] Региоизомер 2: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 3,97 (с, 3Н), 4,46 (с, 2Н), 7,16 (д, $J=6,0$ Гц, 1Н), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,33 (т, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,65 (д, $J=6,8$ Гц, 1Н).

[00125] Стадия 3а: 2-((2-Метил-2Н-тетразол-5-ил)метил)бензонитрил:

[00126] Смесь 5-(2-бромбензил)-2-метил-2Н-тетразола (Региоизомер 1) (1 г, 3,9 ммоль) и CuCN (1,76 г, 19,8 ммоль) в ДМФ (10 мл) нагревают при 130°C в течение 16

часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь выливают в ледяную воду (30 мл) и реакционную смесь фильтруют. Фильтрат экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с применением колоночной хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,350 г, 44%).

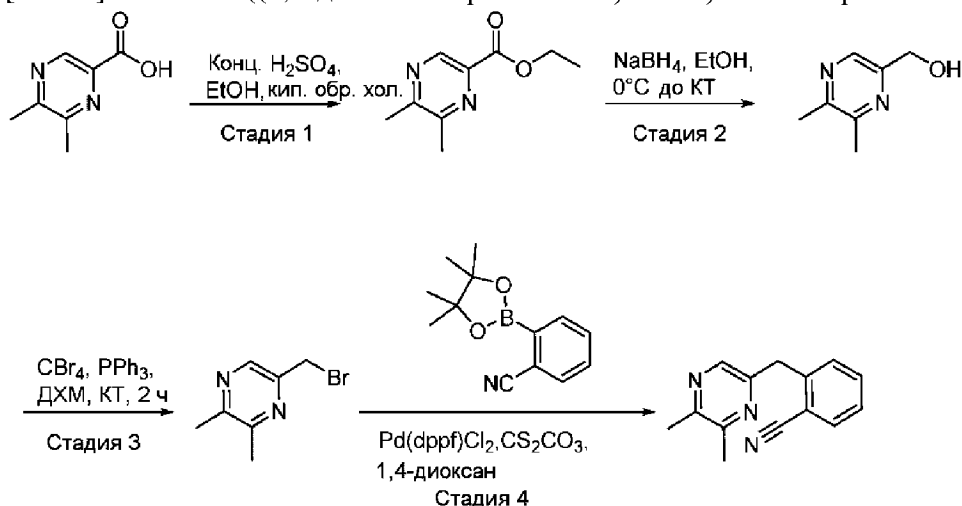
[00127] Региоизомер 1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 4,34 (с, 3H), 4,50 (с, 2H), 7,39 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).

[00128] Стадия 3b: 2-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)метил)бензонитрил:

[00129] Смесь 5-(2-бромбензил)-1-метил-1H-тетразола (Региоизомер 2) (1 г, 3,98 ммоль) и CuCN (1,76 г, 19,8 ммоль) в ДМФ (10 мл) нагревают при 130°C в течение ночи. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь выливают в ледяную воду (30 мл) и фильтруют реакционную смесь. Затем фильтрат экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с применением колоночной хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,180 г, 23%).

[00130] Региоизомер 2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 4,09 (с, 3H), 4,53 (с, 2H), 7,46-7,50 (м, 2H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).

[00131] Синтез 2-((5,6-диметилпиразин-2-ил)метил)бензонитрила:



[00132] Стадия 1: Этил 5,6-диметилпиразин-2-карбоксилат:

[00133] К перемешиваемому раствору 5,6-диметилпиразин-2-карбоновой кислоты (8,0 г, 52,5 ммоль) в этаноле (80 мл) конц. H_2SO_4 (3,5 мл) добавляют по каплям при 0°C. Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение ночи. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), растворитель выпаривают из реакционной смеси. Реакционную смесь гасят насыщенным водным NaHCO_3 (30 мл) и экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над

безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают под вакуумом с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Неочищенное соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00134] ЖХМС: m/z 180,8 [M+].

[00135] Стадия 2: (5,6-диметилпиразин-2-ил)метанол:

[00136] К перемешиваемому раствору этил 5,6-диметилпиразин-2-карбоксилата (6,0 г, 33,3 ммоль) в этаноле (60 мл), NaBH_4 (2,5 г, 66,6 ммоль) добавляют порциями при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), растворитель выпаривают. Неочищенное соединение очищают с применением колоночной хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (3,3 г, 72%).

[00137] ЖХМС: m/z 130,8 [M+].

[00138] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,45 (с, 6H), 4,54 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 5,47 (т, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H).

[00139] Стадия 3: 5-(бромметил)-2,3-диметилпиразин:

[00140] К перемешиваемому раствору 5,6-диметилпиразин-2-ил)метанол (3,2 г, 23,0 ммоль) и тетрабромид углерода (8,4 г, 3 ммоль) в ДХМ (32 мл) добавляют PPh_3 (6,68 г, 25,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), растворитель выпаривают. Неочищенное соединение очищают с применением колоночной хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (3,0 г, 65%).

[00141] ЖХМС: m/z 201,8 [M+1].

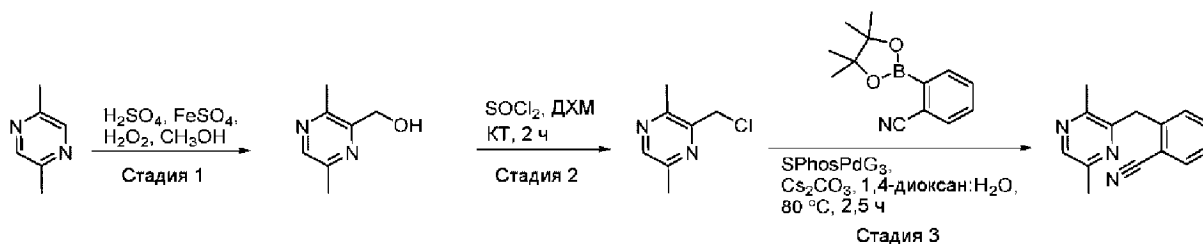
[00142] Стадия 4: 2-((5,6-диметилпиразин-2-ил)метил)бензонитрил:

[00143] Суспензию 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (0,120 г, 0,6 ммоль), 5-(бромметил)-2,3-диметилпиразина (0,205 г, 0,9 ммоль), диоксана (1,5 мл) и карбоната цезия (0,205 г, 0,9 ммоль) продувают газообразным аргоном в течение 20 минут. Добавляют $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,043 г, 0,06 ммоль) и продувку продолжают в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревают в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь фильтруют через слой Целита и промывают EtOAc (3×60 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,045 г, 33%).

[00144] ЖХМС: m/z 224,0 [M+1].

[00145] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,41-2,44 (м, 6H), 4,27 (с, 2H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,65 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H).

[00146] Синтез 2-((3,6-диметилпиразин-2-ил)метил)бензонитрил:



[00147] Стадия 1: (3,6-диметилпиазин-2-ил)метанол:

[00148] К перемешиваемому раствору гептагидрата сульфата железа (25,74 г, 92,6 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют 2,5-диметилпиазин (10 г, 92,6 ммоль) и серную кислоту (50 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Туда, 30% перекись водорода в воде (70 мл) осторожно добавляют при охлаждении льдом и перемешивание продолжают в течение 4 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), pH реакционной смеси доводят до 12 водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют EtOAc (4×300 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (500 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с применением колоночной хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения. (3,5 г, 27%).

[00149] ЖХМС: m/z 139,12 [M+1].

[00150] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,43 (с, 6H), 5,56 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 5,24 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H).

[00151] Стадия 2: 3-(хлорметил)-2,5-диметилпиазин:

[00152] К перемешиваемому раствору (3,6-диметилпиазин-2-ил)метанола (3,5 г, 25,4 ммоль) в ДХМ (35 мл) по каплям добавляют SOCl_2 (6,0 мл, 50,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), растворитель выпаривают под вакуумом с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (3,35 г). Неочищенное соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00153] ЖХМС: m/z 157,05 [M+1].

[00154] Стадия 3: 2-((3,6-диметилпиазин-2-ил)метил)бензонитрил:

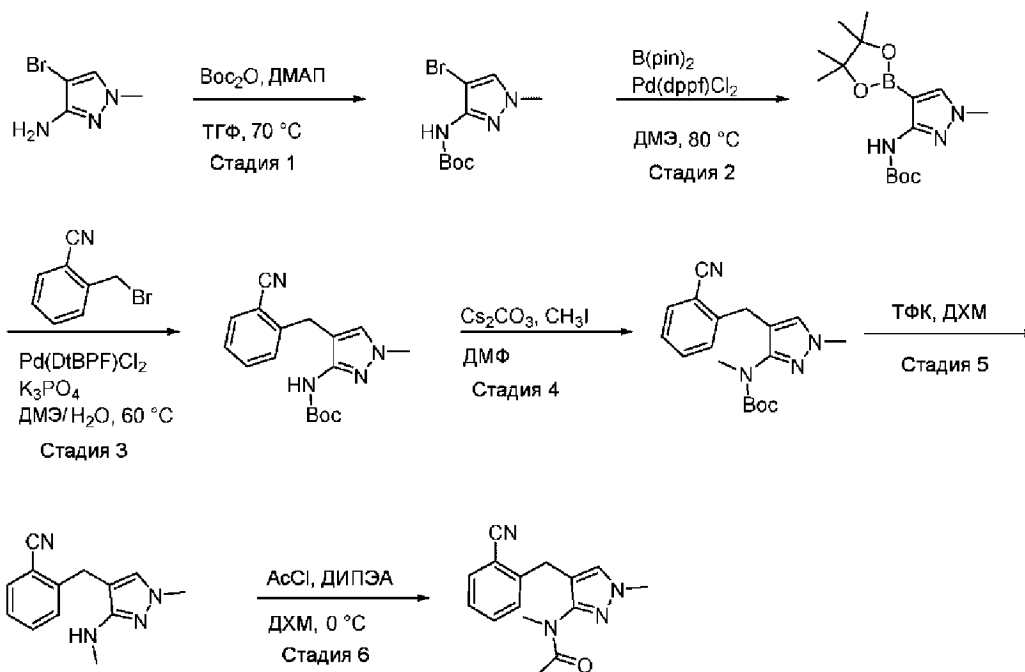
[00155] Смесь 3-(хлорметил)-2,5-диметилпиазина (3,5 г, 22,4 ммоль), 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (7,70 г, 33,7 ммоль) и Cs_2CO_3 (18,22 г, 56,1 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) продувают аргоном в течение 10 минут. Добавляют SPhosPdG3 (0,919 г, 0,2 ммоль) и реакционную смесь снова продувают аргоном в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревают при 90°C в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь выливают в ледяную воду (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с применением колоночной хроматографии с получением чистого

указанного в заголовке соединения (2,65 г, 52%).

[00156] ЖХМС: m/z 223,8 [M+1].

[00157] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,35 (с, 6H), 4,34 (с, 2H), 7,30(д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H).

[00158] Синтез N-{4-[(2-цианофенил)метил]-1-метилпиразол-3-ил}-N-метилацетамида:



[00159] Стадия 1: трет-бутил N-(4-бром-1-метилпиразол-3-ил)карбамат

[00160] К перемешиваемому раствору 4-бром-1-метилпиразол-3-амина (0,500 г, 2,84 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбоната (1,86 г, 8,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют 4-диметиламинопиридин (0,035 г, 0,28 ммоль) при кт. Полученную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 4 часов, затем охлаждают до кт и разбавляют водой (40 мл). Продукт экстрагируют EtOAc, и органический слой сушат над Na_2SO_4 затем концентрируют в вакууме. Полученный продукт растворяют в EtOH (10 мл) и туда добавляют NaOH (20% масс./масс. в H_2O , 2 мл) по каплям при комнатной температуре. После перемешивания при кт в течение 2 ч смесь разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (1:1 EtOAc/пет. эфир) с получением желаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (0,200 г, 25% выход)

[00161] ИЭР-МС m/z : 276,1 [M+H] $^+$

[00162] Стадия 2 трет-бутил N-[1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-3-ил]карбамат

[00163] К раствору (трет-бутил N-(4-бром-1-метилпиразол-3-ил)карбамата) (0,500 г, 1,81 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (0,690 г, 2,72 ммоль) в ДМЭ (5 мл) добавляют ацетат калия (0,355 г, 3,62 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий

(132,5 мг, 0,18 ммоль). Полученный раствор нагревают до 80°C, перемешивают в течение 2 ч затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают С18 хроматографией (10% - 90% MeCN/H₂O за 40 мин) с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (0,290 г, 49% выход)

[00164] ИЭР-МС m/z 324,1 [M+H]⁺

[00165] Стадия 3 трет-бутил (4-(2-цианобензил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)карбамат

[00166] В 100 мл круглодонную колбу добавляют (трет-бутил N-[1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-3-ил]карбамат) (4,5 г, 13,92 ммоль), дихлорид 1,1'-бис (ди-т-бутилфосфино)ферроценпалладия (0,91 г, 1,39 ммоль) и трехосновный фосфат калия (8,87 г, 41,77 ммоль). Эту смесь затем растворяют в ДМЭ (10 мл) и H₂O (2 мл) и полученную смесь нагревают до 60°C, затем перемешивают в течение 2 ч. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры, разбавляют водой и продукт экстрагируют EtOAc, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле и элюируют EtOAc/петролеинным эфиром с получением желаемого продукта в виде желтого масла (2,2 г, 48% выход).

[00167] ИЭР-МС m/z 313,1[M+H]⁺

[00168] Стадия 4 трет-бутил N-{4-[(2-цианофенил)метил]-1-метилпиразол-3-ил}-N-метилкарбамат

[00169] В 40 мл пробирку добавляют (трет-бутил (4-(2-цианобензил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)карбамат) (1 г, 3,20 ммоль), карбонат цезия (2,61 г, 8,00 ммоль), йодметан (0,50 г, 3,52 ммоль, 1,1 экв.) и ДМФ (10 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при кт затем разбавляют H₂O и продукт экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc /пет. эфиром (1:2) с получением желаемого продукта в виде желтого масла (0,600 г, 57% выход)

[00170] ИЭР-МС m/z 271,0[M+H-^tBu]⁺

[00171] Стадия 5 2-[[1-метил-3-(метиламино)пиразол-4-ил]метил}бензонитрил

[00172] К перемешиваемому раствору (трет-бутил N-{4-[(2-цианофенил)метил]-1-метилпиразол-3-ил}-N-метилкарбамата) (350 мг, 1,07ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (3 мл) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при кт, затем концентрируют в вакууме. Полученный продукт разбавляют H₂O и туда добавляют NaHCO₃ (Sat) до получения pH 9, эту смесь затем экстрагируют EtOAc и органический слой собирают, сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (0,210 г, 86% выход).

[00173] ИЭР-МС m/z 227,0 [M+H]⁺

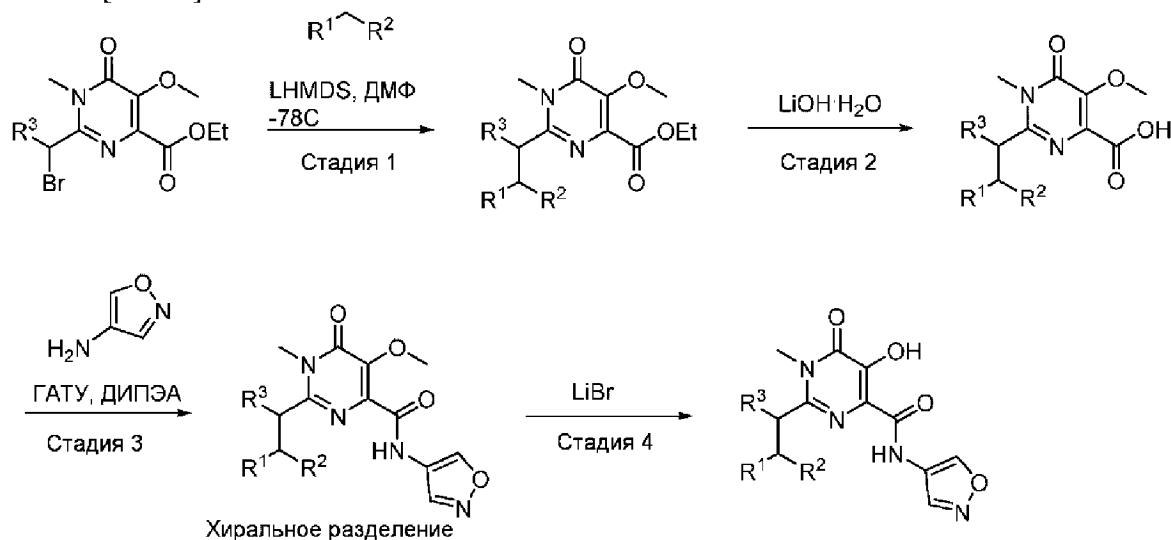
[00174] Стадия 6 N-{4-[(2-цианофенил)метил]-1-метилпиразол-3-ил}-N-метилацетамид

[00175] К перемешиваемому раствору 2-[[1-метил-3-(метиламино)пиразол-4-ил]метил}бензонитрила (0,420 г, 1,86 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (0,600 мг,

4,64 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют ацетилхлорид (0,160 г, 2,04 ммоль) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре и затем охлаждают до 0°C и гасят водой. Продукт экстрагируют EtOAc и объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc /пет. эфир (1:2) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (380 мг, 76% выход)

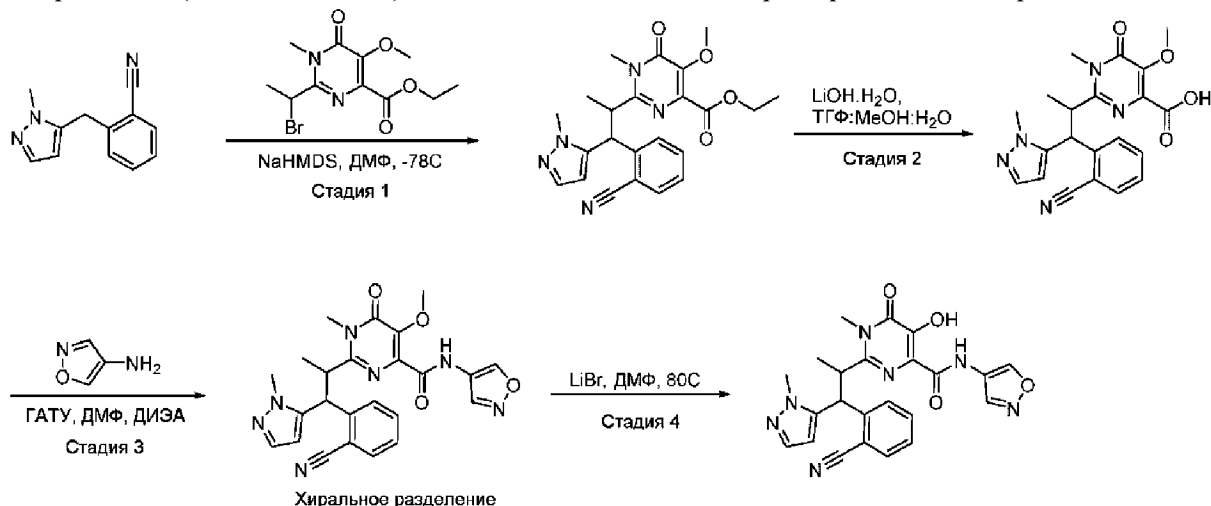
[00176] ИЭР-МС m/z 269,1[M+H]⁺

[00177] Схема А.



[00178] Пример 1

[00179] Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-4-карбоксамид



[00180] Стадия 1: Этил 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-4-карбоксилат:

[00181] К перемешиваемому раствору 1М NaHMDS в ТГФ (7,8 мл, 7,8 ммоль) добавляют 2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)бензонитрил (1,23 г, 6,3 ммоль) в ДМФ (4 мл) по каплям при $-78^\circ C$ в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивают при $-78^\circ C$ в течение 1 часа в атмосфере азота. Этил 2-(1-бромэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-

1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат (1 г, 3,1 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляют по каплям при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь гасят насыщенным водн. раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (1,17 г, 73%).

[00182] Изомер-1(D1) _ЖХМС: m/z 436,6 [M^+1].

[00183] Изомер-1(D2) _ЖХМС: m/z 436,6 [M^+1].

[00184] Стадия 2: 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновая кислота:

[00185] К перемешиваемому раствору этил 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (1,17 г, 2,7 ммоль) в метаноле:ТГФ:воде (1:1:1, 35 мл) добавляют гидроксид натрия (0,128 г, 3,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляют водой (15 мл) и экстрагируют EtOAc (3×15 мл) для удаления примесей. Водный слой подкисляют до pH: 2-3 с 1N HCl и экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,980 г). Неочищенное соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00186] Изомер-1(D1) _ЖХМС: m/z 408,2 [M^+1].

[00187] Изомер-1(D2) _ЖХМС: m/z 408,2 [M^+1].

[00188] Стадия 3: 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00189] К перемешиваемому раствору 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновой кислоты (0,980 г, 2,4 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (1,36 г, 3,6 ммоль) и изоксазол-4-амин (0,262 г, 3,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют ДИПЭА (1,25 мл, 7,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение еще 1 часа. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой (40 мл) и водный слой экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают Комби-флэш колоночной хроматографией с получением чистого

указанного в заголовке соединения (0,6 г, 53%). Диастереомерную смесь (600 мг) отделяют с применением преп. ВЭЖХ с получением двух разделенных диастереомеров в виде D1 (220 мг) и D2 (240 мг).

[00190] Изомер-1 (D1) _ЖХМС: : m/z 474,3 [$M^+ + 1$].

[00191] Изомер-1 (D2) _ЖХМС: : m/z 474,3 [$M^+ + 1$].

[00192] Изомер-1 (D1): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 4,16-4,23 (м, 1H), 5,16 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,59-7,64 (м, 2H), 7,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 10,49 (с, 1H).

[00193] Изомер-1 (D2): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,32 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 4,16-4,20 (м, 1H), 5,14 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (шс, 1H), 7,58-7,63 (м, 2H), 7,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 10,47 (с, 1H).

[00194] Способ хиральной ВЭЖХ:

[00195] Диастереомеры указанного в заголовке соединения разделяют хиральной СЖХ [D1: (CHIRALPAK IC(250*21) мМ, 5 μ ; MeOH:ИПС (50:50) в гексане+0,1% ДЭА)] и [D2: (CHIRALPAK IC(250*21) мМ, 5 μ ; MeOH:ИПС (50:50) в гексане+0,1% ДЭА)] с получением энантиоочищенных соединений.

[00196] хиральная ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=12,45; FR-2 (Изомер-2; D1E2) ВУ=14,04; FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,02; FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,13.

[00197] Стадия 4: 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00198] К раствору 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида (0,030 г, 0,06 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) добавляют Бромид лития (0,055 г, 0,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают и перемешивают при 130°C в течение 1 часа при микроволновом облучении. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь загружают на колонку RP Gold и очищают с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,006 г, 20%).

[00199] Изомер-1 (D1E1) ЖХМС: m/z 458,3 [$M^+ - 1$].

[00200] Изомер-2 (D1E2) ЖХМС: m/z 460,4 [$M^+ + 1$].

[00201] Изомер-3 (D2E1) ЖХМС: m/z 458,3 [$M^+ - 1$].

[00202] Изомер-4 (D2E2) ЖХМС: m/z 458,4 [$M^+ - 1$].

[00203] Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,35 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,54 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 4,12-4,16 (м, 1H), 5,21 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 7,28 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H) 7,58-7,64 (м, 2H), 7,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,67 (с, 1H), 11,27 (с, 1H).

[00204] Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,35 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,54 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 4,12-4,16 (м, 1H), 5,21 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 7,28 (т,

$J=7,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=1,2$ Гц, 1H) 7,58-7,63 (м, 2H), 7,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 11,27 (с, 1H).

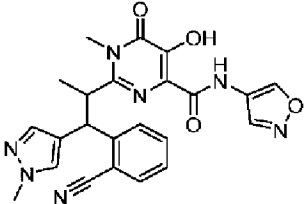
[00205] Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,13 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,11-4,16 (м, 1H), 5,22 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,52 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 11,14 (с, 1H).

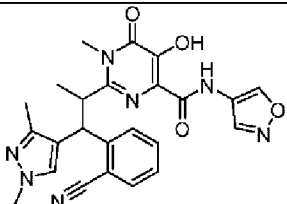
[00206] Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,15 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 4,11-4,16 (м, 1H), 5,22 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 7,21 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 11,13 (с, 1H).

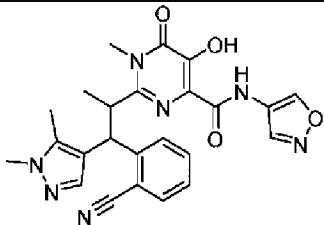
[00207] HPLC: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,45 (97%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,46 (97%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ =4,54 (98%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ =4,55 (96%).

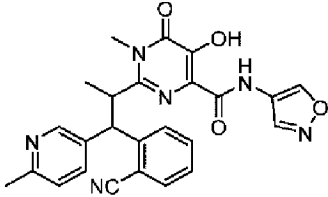
[00208] Следующие соединения в таблице 2 получают согласно способам, описанным на схеме А.

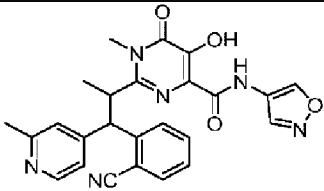
Таблица 2.

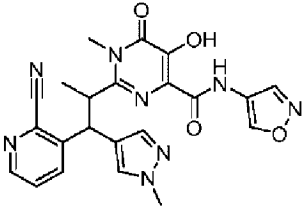
ID	Структура	^1H ЯМР	ЖХМС
Пример 2		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,27 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,93-4,08 (м, 1H), 4,92 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,51-7,60 (м, 3H), 7,75 (шс, 2H), 8,83 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 11,04 (с, 1H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,33 (д, $J=5,6$ Гц, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,05-4,13 (м, 1H), 4,98 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,55-7,59 (м, 3H), 7,78 (шс, 2H), 8,87 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 11,19 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,14 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,65 (с, 3H),	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМС: m/z 460,32 [$M^+ + 1$]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМС: m/z 460,62 [$M^+ + 1$]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМС: m/z 460,63 [$M^+ + 1$]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМС: m/z 460,31 [$M^+ + 1$]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1):

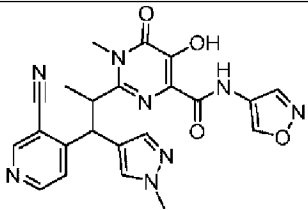
		4,02-4,09 (м, 1H), 4,87 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 11,21 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,14 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 4,02-4,07 (м, 1H), 4,87 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 11,21 (с, 1H).	ВУ=4,43 (96%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,43 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,53 (100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,86 (97%).
Пример 3		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,37 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,99-4,04 (м, 1H), 4,85 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56-7,59 (м, 2H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 11,23 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,35 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,97-4,02 (м, 1H), 4,84 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,53-7,58 (м, 2H), 7,73 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 11,23 (с, 1H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 474,0 $[\text{M}^++1]$. Изомер-2(D1E2)_ЖХ МС: m/z 474,4 $[\text{M}^++1]$. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 474,1 $[\text{M}^++1]$. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 474,0 $[\text{M}^++1]$. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1;

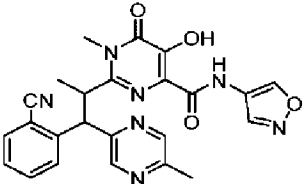
		Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,15 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,91 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 4,02-4,06 (м, 1H), 4,83 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,75-7,83 (м, 2H), 7,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 11,11 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,16 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,92 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 4,02-4,06 (м, 1H), 4,84 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,65(с, 1H), 7,76-7,84 (м, 2H), 7,95 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 11,12 (с, 1H).	D1E1, 105 мг): ВУ=4,43 (100%); FR-2 (Изомер-2; D1E2, 118 мг): ВУ=4,43 (96%); FR-3 (Изомер-3; D2E1, 31 мг): ВУ=4,55 (94%); FR-4 (Изомер-4; D2E2, 33 мг): ВУ=4,55 (94%).
Пример 4		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 4,06-4,10 (м, 1H), 4,89 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,53-7,58 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,83 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 11,24 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 4,07-4,11 (м, 1H), 4,89 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54-7,58 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,84 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,46 (с,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 474,6 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС: m/z 474,5 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 474,0 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 474,1 [M^++1]. ВЭЖХ: FR-1

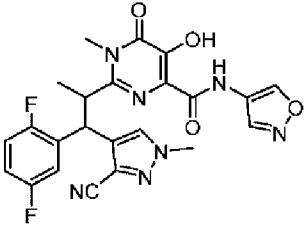
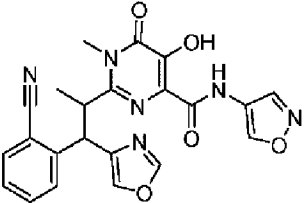
		1H), 11,21 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,19 (д, J=5,6 Гц, 3H), 2,05 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 4,10-4,20 (м, 1H), 4,84 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,77-7,83 (м, 2H), 8,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 11,10 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,19 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 4,12-4,17 (м, 1H), 4,84 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,43-7,47 (м, 2H), 7,77-7,83 (м, 2H), 8,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 11,10 (с, 1H).	(Изомер-1; D1E1, 102 мг): ВУ=4,38 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2, 145 мг): ВУ=4,37 (99%); FR-3 (Изомер-3; D2E1, 57 мг): ВУ=4,46 (98%); FR-4 (Изомер-4; D2E2, 70 мг): ВУ=4,48 (100%).
Пример 5		Изомер-1_D1E1: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,29 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,96-7,86 (м, 2H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,29-7,19 (м, 2H), 5,16 (д, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 1,17 (д, 3H) Изомер-2_D1E2: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,26 (шс, 1H), 10,72(шс, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66-7,53 (м, 2H), 7,33-7,19 (м, 2H), 5,21 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,5 Гц, 3H). Изомер-3_D2E1: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,15 (шс, 1H),	Изомер-1_D1E1: m/z 471,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 471,1 [M+H] >97% эи Изомер-3_D2E1: m/z 471,1 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 471,2 [M+H] >98% эи

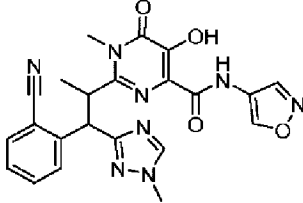
		10,84 (шс, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,04 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,40-1,21 (д, 3H) Изомер-4_D2E2: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,14 (шс, 1H), 10,85 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,59 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,04 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,42-4,19 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,29 (д, J=6,4 Гц, 3H).	
Пример 6		Изомер-1_D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,13 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,63-7,61 (м, 3H), 7,59-7,58 (м, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 5,18 (д, 1H), 4,35-4,32 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,24 (д, 3H) Изомер-2_D1E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,13 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,63-7,61 (м, 3H), 7,59-7,58 (м, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 5,18 (д, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,24 (д, 3H) Изомер-3_D2E1: ¹H ЯМР (400	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 471,3 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 471,2 [M+H] >96% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 471,1 [M+H] >95% эи Изомер-4_D2E2: <i>m/z</i> 471,2 [M+H] >98% эи

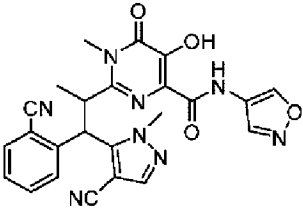
		МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,15 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,87- 7,80 (м, 2H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,32-4,17 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,26 (д, 3H). Изомер-4_D2E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,17 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,88- 7,81 (м, 2H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 5,07 (д, 1H), 4,33-4,28 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,26 (д, 3H).	
Пример 7		Изомер-1_ D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 1,35 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,05-4,10 (м, 1H), 5,04 (д, <i>J</i>=10,8 Гц, 1H), 7,58-7,62 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 8,28 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 8,40 (д, <i>J</i>=4,0 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,56 (шс, 1H), 11,16 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 1,35 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,05-4,09 (м, 1H), 5,04 (д, <i>J</i>=11,2 Гц, 1H), 7,58-7,62 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 8,28 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 8,40 (д, <i>J</i>=4,0 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,57 (шс, 1H), 11,16 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 1,17 (д, <i>J</i>=6,4	Изомер-1_(D1E1) ЖХМС: <i>m/z</i> 461,2 [<i>M</i>⁺+1]. Изомер-2_(D1E2) ЖХМС: <i>m/z</i> 461,2 [<i>M</i>⁺+1]. Изомер-3_(D2E1) ЖХМС: <i>m/z</i> 461,2 [<i>M</i>⁺+1]. Изомер-4_(D2E2) ЖХМС: <i>m/z</i> 461,2 [<i>M</i>⁺+1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,08

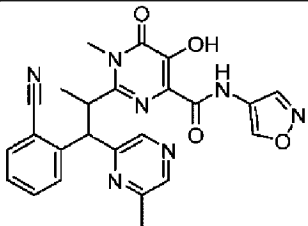
		Гц, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,05-4,10 (м, 1H), 4,89 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 8,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,40 (шс, 1H), 11,23 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,16 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,03-4,09 (м, 1H), 4,89 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 8,43 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,41 (шс, 1H), 11,23 (с, 1H).	(100%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,08 (99%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,12 (100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,11 (100%).
Пример 8		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,09-4,13 (м, 1H), 4,52 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,81 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 8,64 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 11,15 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,32 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,11 (с, 1H), 5,03 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,81 (с, 2H), 8,64 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 11,15 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,19 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,65 (с, 3H),	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 461,3 $[\text{M}^++1]$. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС m/z 461,3 $[\text{M}^++1]$. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 461,2 $[\text{M}^++1]$. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 461,2 $[\text{M}^++1]$. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1, 32 мг):

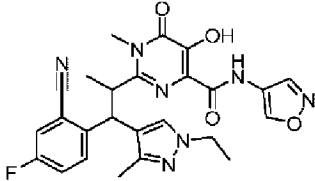
		4,08-4,12 (м, 1H), 4,83 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,03 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,86-8,91 (м, 2H), 9,00 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 11,28 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,19 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 4,08-4,12 (м, 1H), 4,84 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,03 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,86-8,91 (м, 2H), 9,00 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 11,28 (с, 1H).	ВУ=3,96 (99,49%); FR-2 (Изомер-2; D1E2, 30 мг): ВУ=3,95 (99,92%); FR-3 (Изомер-3; D2E1, 28 мг): ВУ=3,97 (99,41%); FR-4 (Изомер-4; D2E2, 27 мг): ВУ=3,97 (99,82%).
Пример 46		Изомер-1_ D1E1 ^1H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 9,26 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 1H), 7,58-7,56 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 5,52 (д, 1H), 4,58-4,48 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,30 (д, 3H). Изомер-2_ D1E2 ^1H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 9,26 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 5,51 (д, 1H), 4,58-4,48 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,30 (д, 3H). Изомер-3_ D2E1 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,37 (с, 2H), 7,90-7,88 (м, 2H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 5,36 (д, 1H), 4,38-4,32 (м,	Изомер-1_ D1E1: m/z 472,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_ D1E2: m/z 472,2 [M+H] >98% эи Изомер-3_ D2E1: m/z 472,2 [M+H] >96% эи Изомер-4_ D2E2: m/z 472,2 [M+H] >99% эи

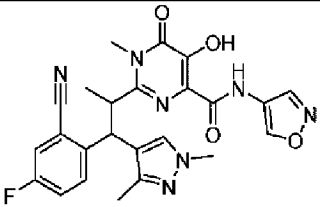
		1H), 3,67 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,20 (д, 3H). Изомер-4_D2E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,11 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,37 (с, 2H), 7,90-7,87 (м, 2H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 5,36 (д, 1H), 4,40-4,30 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,19 (д, 3H).	
Пример 48			Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 496,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 496,2 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 496,2 [M+H] >96% эи Изомер-4_D2E2: <i>m/z</i> 496,2 [M+H] >93% эи
Пример 50		Изомер-1_D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,37 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H). 3,55 (с, 3H), 4,10-4,15 (м, 1H), 5,11 (д, <i>J</i>=10,8 Гц, 1H), 7,26 (т, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,82 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,55 (шс, 1H), 11,26 (шс, 1H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: <i>m/z</i> 447,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС <i>m/z</i> 448,4 [M⁺+1]. Изомер-

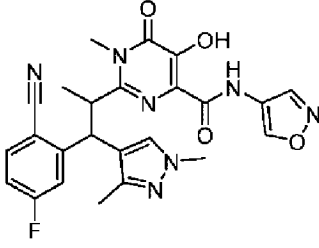
		Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,56 (с, 3H), 4,11-4,15 (м, 1H), 5,11 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,82 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,54 (шс, 1H), 11,26 (шс, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,13 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 3,61 (с, 3H), 4,08-4,12 (м, 1H), 5,00 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,92-7,77 (м, 4H), 8,25 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,34 (шс, 1H), 11,18 (шс, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,13 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 3,61 (с, 3H), 4,08-4,12 (м, 1H), 5,00 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,92-7,76 (м, 4H), 8,25 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,32 (шс, 1H), 11,18 (шс, 1H).	3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 447,3 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 447,3 [M^++1].
Пример 51		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,35 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,16-4,20 (м, 1H), 5,22 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 11,32 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 461,4 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС m/z 461,4 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ

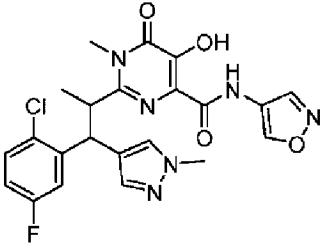
		МГц, ДМСО-d₆): δ 1,36 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,16-4,20 (м, 1H), 5,22 (д, <i>J</i>=10,8 Гц, 1H), 7,27 (т, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,90 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 11,32 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,08 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 4,13-4,17 (м, 1H), 5,22 (д, <i>J</i>=10,4 Гц, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,76 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 2H), 7,88 (д, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 11,07 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,09 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,13-4,18 (м, 1H), 5,22 (д, <i>J</i>=10,8 Гц, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,76 (д, <i>J</i>=4,0 Гц, 2H), 7,88 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 11,07 (с, 1H).	МС: <i>m/z</i> 461,7 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: <i>m/z</i> 461,4 [M⁺+1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,09 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,09 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,34 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,35 (100%).
Пример 52			Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 485,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 485,2 [M+H] >97% эи Изомер-

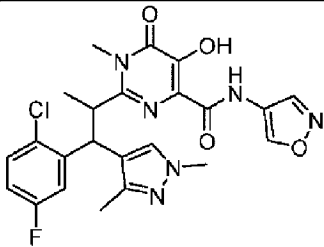
			3_D2E1: m/z 485,2 [M+H] >98% эи Изомер- 4_D2E2: m/z 485,2 [M+H] >98% эи
Пример 53		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,27 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,55 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 4,35-4,38 (м, 1H), 5,37 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,57-7,64 (м, 2H), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 11,20 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,26 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,54 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 4,34-4,37 (м, 1H), 5,36 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,56-7,64 (м, 2H), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 11,29 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,18 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,27-4,31 (м, 1H), 5,37 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 11,12 (с, 1H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 472,3 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС m/z 472,5 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 472,3 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 472,6 [M⁺+1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,63 (98%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,62 (97%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,85

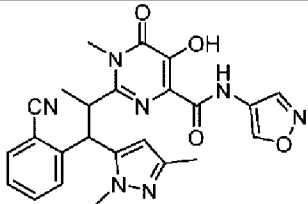
		Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,18 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,27-4,32 (м, 1H), 5,36 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 11,12 (с, 1H).	(100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,85 (99%).
Пример 55		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,35-1,38 (м, 6H), 2,28 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,99-4,06 (м, 3H), 4,85 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,8$ Гц и 2,8 Гц, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 11,27 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,35-1,38 (м, 6H), 2,28 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,99-4,06 (м, 3H), 4,85 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,8$ Гц и 2,8 Гц, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 11,27 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,19-1,22 (м, 6H), 1,90 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,90 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,01-4,06 (м, 1H), 4,78 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,85 (дд, $J=8,8$ Гц и 2,4 Гц, 1H), 8,01-8,04 (м, 1H), 8,86	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 505,5 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС m/z 506,4 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 506,2 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 506,2 [$\text{M}^+ + 1$]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,73 (100%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,72 (100%); FR-3

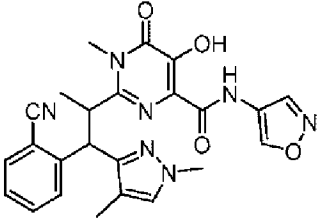
		(с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 11,15 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,19-1,22 (м, 6H), 1,90 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,90 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,01-4,05 (м, 1H), 4,78 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,85 (дд, $J=8,8$ Гц и 2,8 Гц, 1H), 8,01-8,04 (м, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 11,15 (с, 1H).	(Изомер-3; D2E1): ВУ=4,71 (96%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,70 (100%).
Пример 56		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,36 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,99-4,00 (м, 1H), 4,85 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,8$ Гц и 2,8 Гц, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 11,26 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,36 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,97-4,02 (м, 1H), 4,85 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,8$ Гц и 2,8 Гц, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 11,26 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,17 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,91 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 4,02-4,06 (м, 1H), 4,83 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,65-7,72 (м, 2H), 7,84 (дд, $J=8,4$ Гц и 2,4	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 492,7 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС m/z 492,6 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 492,2 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 492,2 [M^++1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,44 (98%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,43

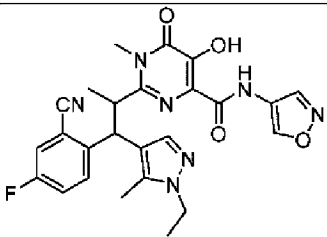
		Гц, 1H), 7,97-8,01 (м, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 11,12 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,17 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,91 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 4,02-4,06 (м, 1H), 4,83 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,66-7,72 (м, 2H), 7,84 (дд, $J=8,4$ Гц и 2,4 Гц, 1H), 7,98-8,01 (м, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 11,12 (с, 1H).	(99%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,67 (100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,67 (100%).
Пример 57		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,33 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,98-4,03 (м, 1H), 4,90 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 11,24 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,33 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,98-4,03 (м, 1H), 4,90 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 11,24 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,19 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,91 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,82 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,91-7,96 (м, 2H), 8,84 (с, 1H), 9,33 (с,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 492,5 [$M^+ + 1$]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС m/z 492,5 [$M^+ + 1$]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 492,4 [$M^+ + 1$]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 492,4 [$M^+ + 1$]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,39 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2):

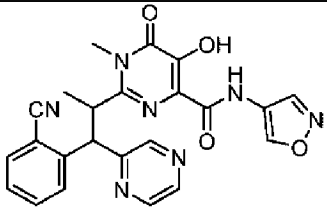
		1H), 10,50 (с, 1H), 11,11 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,21 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,93 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 4,05-4,09 (м, 1H), 4,83 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,92-7,97 (м, 2H), 8,86 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 11,12 (с, 1H).	ВУ=4,38 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,51 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,49 (100%).
Пример 61		Изомер-1_ D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,28 (д, J=6,0 Гц, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,04-4,07 (м, 1H), 5,11 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,88 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,58-7,59 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 11,14 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,28 (д, J=6,4 Гц, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,02-4,07 (м, 1H), 5,11 (д, J=11,2 Гц, 1H), 6,88 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,58-7,60 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 11,14 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,22 (д, J=6,4 Гц, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,99-4,06 (м, 1H), 4,88 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,95 (с,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: <i>m/z</i> 487,3 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС <i>m/z</i> 487,3 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: <i>m/z</i> 487,5 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: <i>m/z</i> 487,3 [M⁺+1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,55 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,55 (99%); FR-3

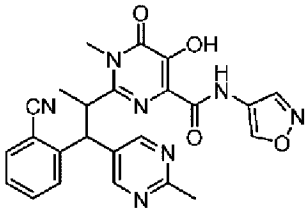
		1H), 9,36 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 11,38 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,99-4,06 (м, 1H), 4,88 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,17 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 11,39 (с, 1H).	(Изомер-3; D2E1): ВУ=4,69 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,69 (99%).
Пример 62		Изомер-1_ D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,92 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,96-4,06 (м, 1H), 4,84 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,15 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,83 (д, J=10,4 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 11,29 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,92 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,96-4,06 (м, 1H), 4,84 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 11,29 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,30 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,93-4,02 (м, 1H), 4,96 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,89 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H),	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: <i>m/z</i> 501,0 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС <i>m/z</i> 501,2 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: <i>m/z</i> 501,0 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: <i>m/z</i> 501,0 [M⁺+1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,67 (98%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,65

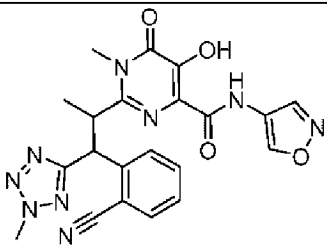
		7,55 (дд, $J=10,0$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 11,17 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,30 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,93-4,02 (м, 1H), 4,96 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,55 (дд, $J=10,0$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 11,17 (с, 1H).	(99%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,54 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,54 (99%).
Пример 63		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,36 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,12 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,05-4,15 (м, 1H), 5,14 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 7,28 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,84 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 11,24 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,37 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 4,05-4,15 (м, 1H), 5,15 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 7,28 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,58-7,64 (м, 2H), 7,85 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 11,25 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,12 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,97 (с, 3H), 3,64 (шс, 6H), 4,05-4,15 (м, 1H), 5,15 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 7,51	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 474,3 [$M^+ + 1$]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС m/z 474,2 [$M^+ + 1$]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 474,3 [$M^+ + 1$]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 474,3 [$M^+ + 1$]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,39 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2):

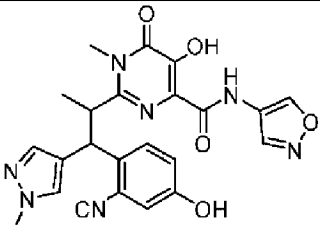
		(т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 11,13 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,12 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,97 (с, 3H), 3,64 (шс, 6H), 4,05-4,15 (м, 1H), 5,15 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 7,51 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 11,14 (с, 1H).	ВУ=4,39 (99%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,46 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,46 (99%).
Пример 64		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,14-1,15 (м, 3H), 1,68 (шс, 3H), 3,64-3,68 (м, 6H), 4,16-4,18 (м, 1H), 4,95-4,98 (м, 1H), 7,22-7,23 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,75-7,86 (м, 3H), 8,83-8,85 (м, 1H), 9,32-9,33 (м, 1H), 10,37 (шс, 1H), 11,04 (шс, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,15 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,69 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 4,14-4,19 (м, 1H), 4,97 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,48 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,74-7,81 (м, 2H), 7,86 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 11,05 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,38 (д, $J=6,4$	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 474,4 [$M^+ + 1$]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС m/z 474,2 [$M^+ + 1$]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 474,2 [$M^+ + 1$]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 474,4 [$M^+ + 1$]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=5,13

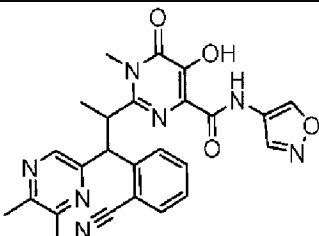
		Гц, 3H), 2,11 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,17-4,21 (м, 1H), 4,99 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,53-7,56 (м, 2H), 7,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 11,13 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,38 (д, $J=5,6$ Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,13-4,17 (м, 1H), 4,99 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,73 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 11,31 (с, 1H).	(100%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=5,13 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,69 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,70 (99%).
Пример 65		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,26-1,30 (м, 6H), 2,43 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 4,02-4,06 (м, 3H), 4,89 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,90 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,48 (шс, 1H), 11,22 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,26-1,30 (м, 6H), 2,44 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 4,02-4,07 (м, 3H), 4,89 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,48 (шс, 1H), 11,22 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,02 (т, $J=7,2$	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 506,4 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС m/z 506,4 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 506,6 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 506,6 [M^++1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1):

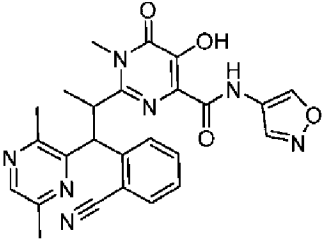
		Гц, 3H), 1,21 (д, $J=6$ Гц, 3H), 2,02 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,84 (кв, $J=6,8$ Гц, 3H), 4,08-4,12 (м, 1H), 4,72 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,17 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,89 (шс, 1H), 11,21 (шс, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,02 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,22 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,01 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,84 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,08-4,13 (м, 1H), 4,72 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,71 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=7,2$ Гц и $J=2,4$ Гц, 1H), 8,16 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,77 (шс, 1H), 11,18 (с, 1H).	ВУ=4,77 (95%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,77 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,74 (98%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,73 (98%).
Пример 66		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,26 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,62 (с, 3H), 4,37-4,42 (м, 1H), 5,44 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 11,19 (с, 1H) Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,27 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,63 (с, 3H), 4,38-4,43 (м, 1H), 5,45 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,63 (д, $J=8$ Гц, 2H), 8,74 (с,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 458,2 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС m/z 458,2 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 458,3 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 458,3 [M^++1]. ВЭЖХ: FR-1

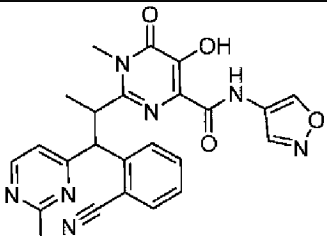
		1H), 8,93 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 11,20 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,21 (д, J=6,4 Гц, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 4,32-4,36 (м, 1H), 5,40 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,522 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,6 Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 11,15 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d δ 1,21 (д, J=6,4 Гц, 3H), 3,67 (с, 3H), 4,32-4,44 (с, 1H), 5,40 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,6 Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,31 (с, 1H).	(Изомер-1; D1E1): ВУ=4,43 (98%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,43 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,61 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,61 (98%).
Пример 67		Изомер-1_ D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,24 (д, J=5,2 Гц, 3H), 2,61 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 4,39-4,45 (м, 1H), 5,25 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,60-7,66 (м, 2H), 7,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,99 (с, 2H), 9,30 (с, 1H), 10,56 (шс, 1H), 11,11 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,24 (д, J=5,2 Гц, 3H), 2,62 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 4,39-4,45 (м, 1H), 5,25 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,2 Гц, 1H),	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: <i>m/z</i> 472,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС <i>m/z</i> 472,2 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: <i>m/z</i> 471,1 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ

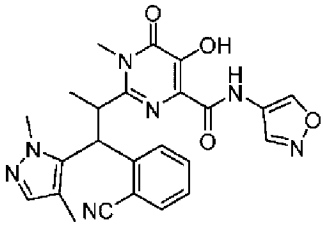
		7,61-7,67 (м, 2H), 7,95 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 9,31 (с, 1H), 10,62 (шс, 1H), 11,12 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,28 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 4,32-4,37 (м, 1H), 5,09 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,83-7,88 (м, 2H), 8,21 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,65 (с, 2H), 8,87 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,69 (шс, 1H), 11,18 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,29 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 4,32-4,37 (м, 1H), 5,09 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,83-7,89 (м, 2H), 8,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,65 (с, 2H), 8,88 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 11,20 (с, 1H).	МС: m/z 471,9 $[\text{M}^++1]$. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,25 (97%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,27 (96%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,26 (100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,30 (91%).
Пример 79		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,37 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,57 (с, 3H), 4,27-4,33 (м, 1H), 4,39 (с, 3H), 5,53 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,61-7,68 (м, 2H), 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,64 (шс, 1H), 11,32 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,36 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,56 (с, 3H), 4,25-4,30 (м, 1H), 4,38 (с, 3H), 5,52 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,2$ Гц, 1H),	Изомер-1 (D1E1)_ЖХМ С: m/z 462,5 $[\text{M}^++1]$. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС: m/z 462,5 $[\text{M}^++1]$. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 462,2 $[\text{M}^++1]$. Изомер-

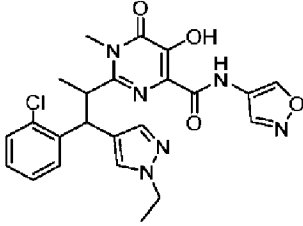
		7,59-7,67 (м, 2H), 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,64 (шс, 1H), 11,30 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,12 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,74 (с, 3H), 4,23 (с, 3H), 4,26-4,30 (м, 1H), 5,50 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,76-7,83 (м, 2H), 7,92 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,32 (шс, 1H), 11,19 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,12 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,74 (с, 3H), 4,23 (с, 3H), 4,27-4,29 (м, 1H), 5,50 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,76-7,83 (м, 2H), 7,92 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,33 (шс, 1H), 11,19 (с, 1H).	4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 462,2 $[\text{M}^++1]$.
Пример 80		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,31 (д, $J=3,9$ Гц, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,82-3,99 (м, 1H), 4,83 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,95 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,54-7,58 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 11,28 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,32 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,82-3,99 (м, 1H), 4,84 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,95 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,56-7,60 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,92	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 476,4 $[\text{M}^++1]$. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС: m/z 476,4 $[\text{M}^++1]$. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 476,2 $[\text{M}^++1]$. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 476,2 $[\text{M}^++1]$.

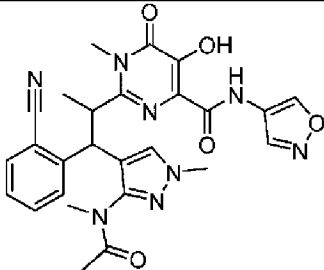
		(с, 1H), 10,58 (с, 1H), 11,28 (с, 1H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,12 (шс, 3H), 2,99 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,82-3,99 (м, 1H), 4,74 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,10 (шс, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,60-7,72 (м, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 11,28 (с, 1H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,13 (шс, 3H), 2,96 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,82-3,99 (м, 1H), 4,72 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,10 (шс, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,65-7,72 (м, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 11,22 (с, 1H).	ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=3,95 (96%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=3,95 (99%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,01 (100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,01 (100%).
Пример 81		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,28 (д, $J=6$ Гц, 3H), 2,53 (с, 6H), 3,64 (с, 3H), 4,34-4,39 (м, 1H), 5,32 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,58-7,65 (м, 2H), 7,89 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,60 (шс, 1H), 11,24 (с, 1H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,28 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,51 (с, 6H), 3,62 (с, 3H), 4,33-4,37 (м, 1H), 5,32 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,56-7,64 (м, 2H), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,56 (шс, 1H), 11,22	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 486,2 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС: m/z 486,2 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 486,2 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 486,2 [$\text{M}^+ + 1$]. ВЭЖХ: FR-1

		(с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,16 (д, $J=6$ Гц, 3H), 2,33 (с, 6H), 3,72 (с, 3H), 4,28-4,32 (м, 1H), 5,32 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,75-7,90 (м, 3H), 8,08 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,43 (шс, 1H), 11,10 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,16 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,35 (с, 6H), 3,72 (с, 3H), 4,29-4,33 (м, 1H), 5,32 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,76-7,91 (м, 3H), 8,10 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 11,12 (с, 1H).	(Изомер-1; D1E1): ВУ=4,81 (100%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,80 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,95 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,95 (97%).
Пример 82		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 4,37-4,44 (м, 1H), 5,31 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,64 (м, 2H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 11,34 (с, 1H). Изомер-1_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 4,36-4,40 (м, 1H), 5,31 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,64 (м, 2H), 7,84 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 11,35 (с, 1H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 486,2 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС: m/z 486,4 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 486,4 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 486,2 [$\text{M}^+ + 1$]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1;

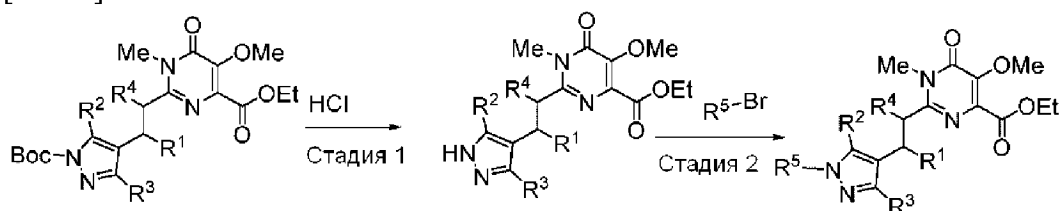
		Изомер-1_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,18 (д, $J=8,0$ Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 4,17-4,22 (м, 1H), 5,35 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,66-7,75 (м, 2H), 7,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 11,05 (с, 1H). Изомер-1_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,21 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,20-4,24 (м, 1H), 5,37 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,67-7,76 (м, 2H), 7,93 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 11,04 (с, 1H).	D1E1): ВУ=2,76 (98%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=2,75 (99%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=2,90 (98%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,99 (99%).
Пример 83		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,31 (д, $J=8$ Гц, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 4,36-4,41 (м, 1H), 5,26 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58-7,67 (м, 3H), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,56 (шс, 1H), 11,23 (шс, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 4,36-4,40 (м, 1H), 5,26 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,58-7,66 (м, 3H), 7,87 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,57	Изомер-1 (D1E1) ЖХМС: m/z 473,5 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер- 2_(D1E2) ЖХМС: m/z 473,4 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер- 3_(D2E1) ЖХМС: m/z 472,0 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер- 4_(D2E2) ЖХМС: m/z 473,0 [$\text{M}^+ + 1$]. ВЭЖХ: FR-1

		(шс, 1H), 11,23 (шс, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,14 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,26-4,30 (м, 1H), 5,31 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,93 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,33 (шс, 1H), 11,12 (шс, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,11 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,24-4,28 (м, 1H), 5,29 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,91 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,28 (с, 1H) 10,35 (шс, 1H), 11,11 (шс, 1H).	(Изомер-1; D1E1): ВУ =4,47 (95%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ =4,47 (98%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ =4,63 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ =4,61 (97%).
Пример 84		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,33 (д, $J=3,2$ Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 4,08-4,12 (м, 1H), 5,31 (д, $J=10$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,68 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,57 (шс, 1H), 11,18 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,33 (д, $J=3,2$ Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 4,09-4,11 (м, 1H), 5,31 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,61 (с, 2H),	Изомер-1 (D1E1) ЖХМС: m/z 474,4 [$\text{M}^+ + 1$]. Изомер-2_ (D1E2) ЖХМС: m/z 474,4 [$\text{M}^+ + 1$]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ =4,43 (100%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ

		7,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,56 (шс, 1H), 11,18 (с, 1H).	=4,42 (99%).
Пример 85		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,30-1,36 (м, 6H), 3,62 (с, 3H), 4,02-4,11 (м, 3H), 5,11 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,01 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,16-7,21 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 11,12 (с, 1H). Изомер-1_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,31-1,37 (м, 6H), 3,63 (с, 3H), 4,09-4,11 (м, 3H), 5,12 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,65 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 11,14 (с, 1H). Изомер-1_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,14 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,23 (д, $J=5,6$ Гц, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,90-3,92 (м, 3H), 4,82 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,27-7,37 (м, 2H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,89 (шс, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 11,42 (с, 1H). Изомер-1_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,14 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,22 (д, $J=5,6$ Гц, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,88-3,94 (м, 3H),	Изомер-1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 483,32 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХ МС: m/z 483,28 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХ МС: m/z 483,30 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХ МС: m/z 483,30 [M^++1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,69 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,70 (99%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,80 (100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2):

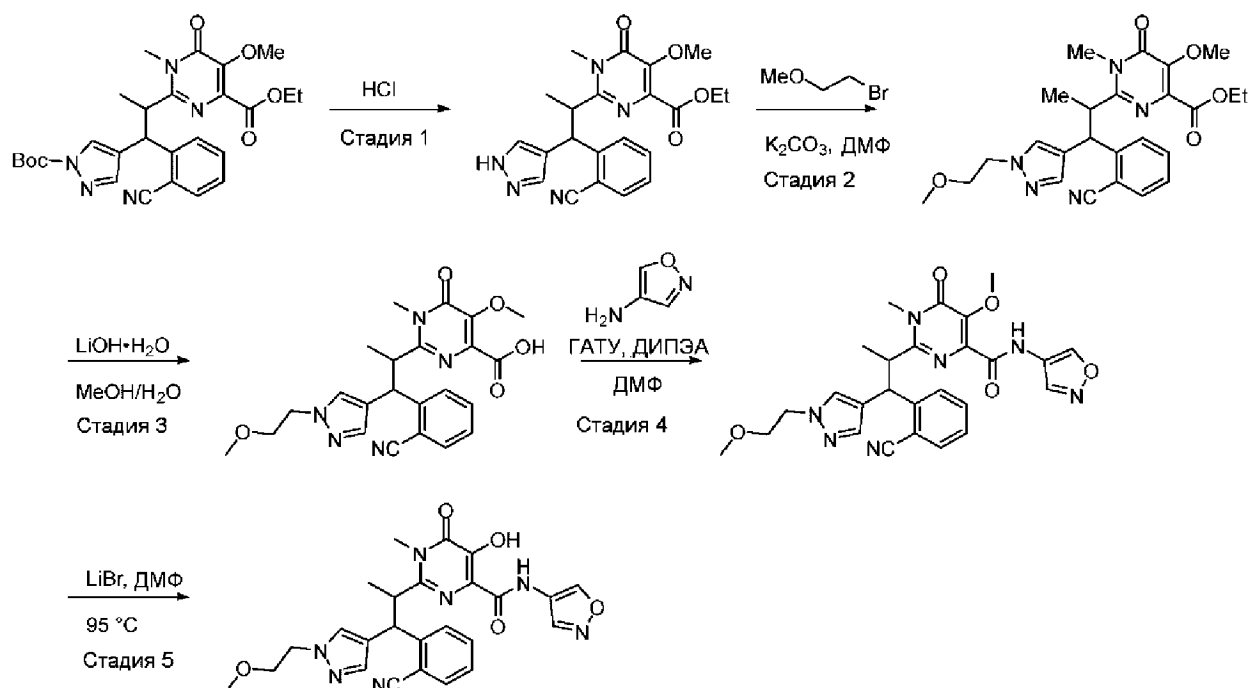
		4,82 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,27-7,31 (м, 2H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,90 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 11,42 (с, 1H).	ВУ=4,81 (99%).
Пример 153		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,30 (д, 1H), 10,04 (д, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,78 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,77-7,56 (м, 2H), 7,52-7,43 (м, 1H), 5,06 (д, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,73 (д, 6H), 2,80-2,63 (м, 2H), 2,57 (с, 1H), 2,22 (с, 1H), 1,18 (с, 2H), 1,02 (д, 3H) Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,30 (д, 1H), 10,04(д, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,78 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,77-7,56 (м, 2H), 7,52-7,43 (м, 1H), 5,06 (д, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,73 (д, 6H), 2,80-2,63 (м, 2H), 2,57 (с, 1H), 2,22 (с, 1H), 1,18 (с, 2H), 1,02 (д, 3H)	1_(D1E1)_ЖХ МС: m/z 531,3 [M^++1]. >99% эи Изомер- 2_(D1E2)_ЖХ МС: m/z 531,3 [M^++1]. >99% эи

[00209] Схема В.



[00210] Пример 9

[00211] Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксиамида



[00212] Стадия 1: этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00213] К 0°С перемешиваемому раствору 2-[1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиразол-4-ил]-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (7,00 г, 13,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют ТФК (30 мл). Этот раствор нагревают до кт и перемешивают в течение 1 ч, и в этот момент его концентрируют в вакууме затем охлаждают до 0°С и нейтрализуют до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (насыщ.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (4×100 мл) и объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, концентрируют в вакууме и очищают хроматографией на силикагеле (элюируя EtOAc). Фракции, содержащие продукт, собирают и растворитель удаляют в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (5,10 г, 90% выход).

[00214] ИЭР-МС m/z : m/z 422,2 [M+H]⁺

[00215] Стадия 2: Этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00216] К 0°С перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,600 г, 1,4 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют 2-бромэтилметилловый эфир (0,396 г, 2,85 ммоль), затем K₂CO₃ (0,590 г, 4,3 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 50°С и перемешивают в течение 3 ч, и в этот момент превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию охлаждают до 0°С и гасят водой, продукт затем экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3×20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в

виде желтого твердого вещества (0,450 г, 65% выход).

[00217] ИЭР-МС m/z : m/z 480,2 [M+H]⁺

[00218] Стадия 3: 2-(2-[4-[(гидроксилтио)карбонил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-2-ил]-1-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]пропил)бензонитрил:

[00219] К раствору этил 2-[1-(2-цианопенил)-1-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,450 г, 0,9 ммоль), растворенного в MeOH (8 мл) и воде (1 мл), добавляют LiOH·H₂O (0,079 г, 1,9 ммоль) порциями. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч, и в этот момент ее концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (0,490 г) который используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

[00220] ИЭР-МС m/z : m/z 452,2 [M+H]⁺

[00221] Стадия 4: 2-[1-(2-цианопенил)-1-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00222] К перемешиваемому раствору (2-(2-[4-[(гидроксилтио)карбонил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-2-ил]-1-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]пропил)бензонитрила) (0,500 г, 1,1 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (0,267 г, 2,2 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (0,842 г, 2,2 ммоль), затем ДИПЭА (0,286 г, 2,2 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, и в этот момент ее разбавляют водой (100 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои собирают и объединяют, затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (50% EtOAc/петролейный эфир), продукт выделяют в виде желтого твердого вещества (0,481 г, 84% выход).

[00223] ИЭР-МС m/z : 517,2 [M+H]⁺

[00224] Разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением C18 хроматографии с обращенной фазой: колонка Ultimate XB-C18 Column, 16 мкм, 50*250 мм; 15% - 55% ацетонитрил/вода (0,1% МК) за 45 мин; Скорость потока: 65 мл/мин.

[00225] Пик 1_D1 содержит 160 мг белого твердого вещества.

[00226] Пик 2_D2 Содержит 195 мг белого твердого вещества.

[00227] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00228] D1: Колонка: NB-Lux 5 мкм i-Cellulose-5, 2,12*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1(0,5% 2М NH₃-МЕОН), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 13,5 мин

[00229] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 9,69 мин; дает белое твердое вещество (50 мг)

[00230] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 11,45 мин; дает белое твердое вещество (47 мг)

[00231] D2: Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; Нех:МТБЭ=1:1(0,5% 2М NH₃-МЕОН), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока:20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 10 мин).

[00232] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): ВУ 6,68 мин; дает белое твердое вещество (70 мг)

[00233] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): ВУ 8,25 мин; дает белое твердое вещество (68 мг)

[00234] Схема В, Стадия 5: 2-[1-(2-цианопенил)-1-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00235] К раствору 2-[1-(2-цианопенил)-1-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид (0,050 мг, 0,1 ммоль), растворенному в ДМФ (3 мл), добавляют LiBr (0,017 мг, 0,2 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 1 ч и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00236] Изомер-1_D1E1: Выделяют продукт в виде белого твердого вещества (0,026 г, 54% выход)

[00237] ИЭР-МС m/z : 504,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00238] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,24 (шс, 1H), 10,63 (шс, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,82- 7,78 (м, 2H), 7,62-7,54 (м, 3H), 7,21 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,22 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,09- 4,05 (м, 1H), 3,76 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 1,31 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

[00239] Изомер-2_D1E2: Выделяют продукт в виде белого твердого вещества (0,028 г, 61% выход)

[00240] ИЭР-МС m/z : 504,3 $[M+H]^+$; >95% эи

[00241] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,25 (шс, 1H), 10,60 (шс, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,82- 7,78 (м, 2H), 7,62-7,53 (м, 3H), 7,21 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,00 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,22 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,09- 4,05 (м, 1H), 3,66 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 1,31 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

[00242] Изомер-3_D2E1: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,051 г, 78% выход)

[00243] ИЭР-МС m/z : 504,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00244] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 11,24 (с, 1H), 10,46 (шс, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,00 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,97-7,78 (м, 2H), 7,50 (т, $J=7,6$, 1,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,85 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,07-4,04 (м, 3H), 3,49-3,43 (м, 5H), 3,05 (с, 3H), 1,18 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

[00245] Изомер-4_D2E2: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,051г, 78% выход)

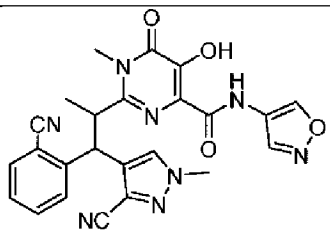
[00246] ИЭР-МС m/z : 504,3 $[M+H]^+$; >95% эи

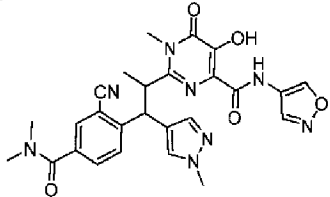
[00247] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 11,24 (с, 1H), 10,49 (шс, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,98 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,50 (т, $J=7,6$, 1,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,85 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,07-4,04 (м, 3H), 3,49-3,43 (м, 5H), 3,05 (с, 3H), 1,18 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

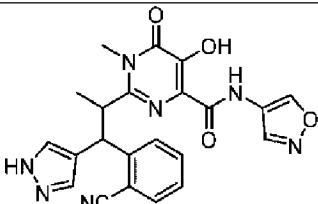
[00248] Следующие соединения в таблице 3 очищают согласно способам со схемы

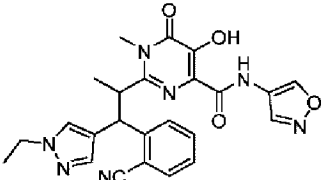
В, описанным выше.

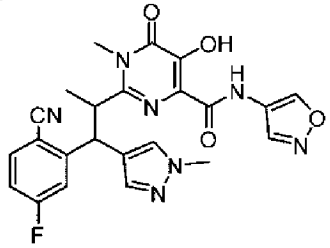
Таблица 3.

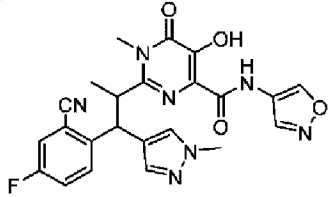
ID	Структура	¹ H ЯМР	ИЭР-МС <i>m/z</i> [M+H]
Пример 10		Изомер-1_D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,30 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,74-7,54 (м, 3H), 7,28 (м, 1H), 5,04 (д, <i>J</i>=10,9 Гц, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 1,43 (д, <i>J</i>=6,5 Гц, 3H). Изомер-2_D1E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,30 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,74-7,54 (м, 3H), 7,28 (м, 1H), 5,04 (д, <i>J</i>=10,9 Гц, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 1,43 (д, <i>J</i>=6,5 Гц, 3H). Изомер-3_D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,95-7,86 (м, 2H), 7,81 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 5,19 (д, <i>J</i>=10,6 Гц, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 1,13 (д, <i>J</i>=6,6 Гц, 3H). Изомер-4_D2E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,18 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96-7,87 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 5,21 (д, <i>J</i>=10,5 Гц, 1H), 4,16-4,02 (м, 1H), 3,83 (с, 3H),	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 485,1 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 485,1 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 485,1 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: <i>m/z</i> 485,1 [M+H] >98% эи

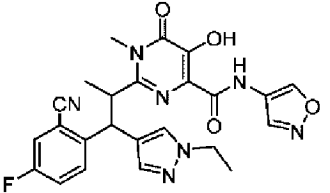
		3,57 (с, 3H), 1,14 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).	
Пример 11		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,18 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,58-7,56 (м, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,34 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,18 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,58-7,56 (м, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,35 (д, 3H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,22 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,91 (д, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 1,17 (д, , 3H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,22 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,91 (д, 1H),	Изомер-1_D1E1: m/z 531,4. [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 531,4. [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 531,4. [M+H] >96% эи Изомер-4_D2E2: m/z 531,4. [M+H] >93% эи

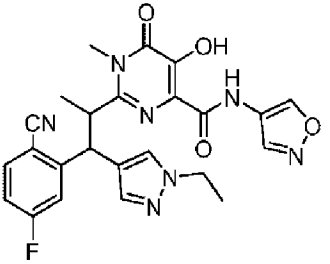
		4,09-4,05 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 1,17 (д, 3H).	
Пример 12		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,74 (шс, 1H), 11,39 (шс, 1H), 10,67 (шс, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,74 (с, 3H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,20 (т, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,32 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,74 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 10,67 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,74 (с, 3H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,20 (т, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,31 (д, 3H) Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,57 (с, 1H), 11,21 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,86-7,75 (м, 2H), 7,47 (т, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,88 (д, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,17 (д, 3H) Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,57 (с, 1H), 11,21 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,86-7,75 (м, 2H), 7,47 (т, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,88 (д, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,17 (д, 3H).	

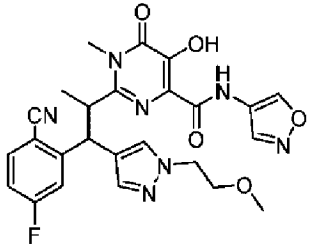
Пример 13		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,19 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,81 (д, $J=13,1$ Гц, 2H), 7,65-7,50 (м, 3H), 7,21 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,13-4,03 (м, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,44-1,24 (м, 6H) Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,18 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,81 (д, $J=13,4$ Гц, 2H), 7,62-7,52 (м, 3H), 7,21 (тд, $J=7,7$, 1,1 Гц, 1H), 4,98 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,10 (кв, $J=7,4$ Гц, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,39-1,29 (м, 6H) Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,26 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,97 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,87-7,74 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,81 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,94 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,44 (с, 3H), 1,18-1,11 (м, 6H) Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,26 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,97 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,87-7,75 (м, 2H), 7,48 (тд, $J=7,6$, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,81 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,03 (дд, $J=10,5$, 6,4 Гц,	Изомер-1_D1E1: m/z 474,4. [M+H] Изомер-2_D1E2: m/z 474,3. [M+H] Изомер-3_D2E1: m/z 474,4. [M+H] Изомер-4_D2E2: m/z 474,4. [M+H]

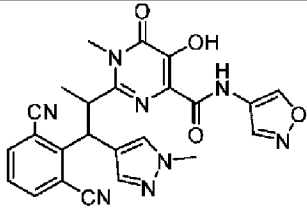
		1H), 3,94 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,44 (с, 3H), 1,18-1,11 (м, 6H)	
Пример 14		Изомер-1_D1E1: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,18 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,62 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 1H), 5,06-5,00 (м, 1H), 4,12-4,04 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,5 Гц, 3H). Изомер-2_D1E2: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,18 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,62 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 1H), 5,06-5,00 (м, 1H), 4,14-4,02 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,5 Гц, 3H). Изомер-3_D2E1: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,19 (с, 1H), 10,46 (шс, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,99-7,88 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,90 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,11-4,03 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 1,18 (д, J=6,5 Гц, 3H). Изомер-4_D2E2: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,19 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,99-7,86 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,40-7,32 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,89 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,06 (с,	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 477,9. [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 477,9. [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 478,0. [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: <i>m/z</i> 478,0. [M+H] >98% эи

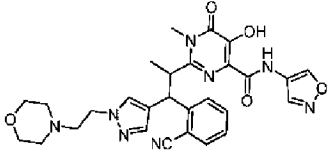
		1H), 3,66 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 1,18 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).	
Пример 15		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,20 (шс, 1H), 10,67 (шс, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,60-7,58 (м, 2H), 7,45 (т, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,33 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,22 (шс, 1H), 10,56 (шс, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,62-7,58 (д, 2H), 7,45 (т, 1H), 4,99 (д, 1H), 4,08-4,03 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,32 (д, 3H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,22 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,88 (д, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 1,14 (д, 3H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,21 (шс, 1H), 10,62 (шс, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,88 (д, 1H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 1,13 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: m/z 478,1. [M+H] Изомер-2_D1E2: m/z 478,1. [M+H] Изомер-3_D2E1: m/z 478,1. [M+H] Изомер-4_D2E2: m/z 478,1. [M+H]

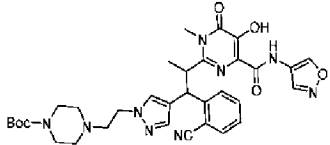
Пример 16		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,88-7,84 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 4,99 (д, 1H), 4,13-4,04 (м, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,37-1,32 (м, 6H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,20 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,61-7,59 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 4,99 (д, 1H), 4,13-4,07 (м, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,37-1,31 (м, 6H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,26 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,13-7,99 (м, 1H), 7,86-7,86 (м, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,80 (д, 1H), 4,04-3,92 (м, 3H), 3,44 (с, 3H), 1,19-1,15 (м, 6H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,13-7,99 (м, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,80 (д, 1H), 4,03-3,92 (м, 3H), 3,44 (с, 3H), 1,19-1,15 (м, 6H).	Изомер-1_D1E1: m/z 492,2. [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 492,2. [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 492,2. [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 492,4. [M+H] >98% эи

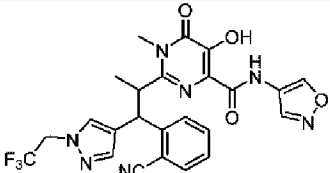
Пример 17		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 5,04-5,01 (д, 1H), 4,14-4,07 (м, 3H), 3,63 (с, 3H), 1,37-1,29 (м, 6H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 5,04-5,01 (д, 1H), 4,14-4,07 (м, 3H), 3,63 (с, 3H), 1,37-1,29 (м, 6H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34(с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,83-4,80 (д, 1H), 4,08-4,04 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 1,22-1,15 (м, 6H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34(с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,83-4,80 (д, 1H), 4,08-4,04 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 1,22-1,15 (м, 6H).	Изомер-1_D1E1: m/z 492,4. [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 492,4. [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 492,4. [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 492,4. [M+H] >98% эи

Пример 18		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 5,05-5,03 (д, 1H), 4,25-4,22 (м, 2H), 4,09-4,08 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 5H), 3,20 (с, 3H), 1,30-1,29 (м, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 5,05-5,03 (д, 1H), 4,25-4,22 (м, 2H), 4,09-4,08 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 5H), 3,20 (с, 3H), 1,30-1,29 (м, 3H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 4,86-4,83 (д, 1H), 4,08-4,05 (м, 3H), 4,48-4,46 (м, 5H), 3,05 (с, 3H), 1,21-1,20 (м, 3H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 4,86-4,83 (д, 1H), 4,08-4,05 (м, 3H), 4,48-4,46 (м, 5H), 3,05 (с, 3H),	Изомер-1_D1E1: m/z 522,2. [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 522,2. [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 522,2. [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 522,2. [M+H] >98% эи

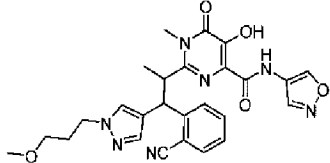
		1,21-1,20 (м, 3H).	
Пример 19		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,06 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,04-8,02 (д, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 5,26-5,23 (д, 1H), 4,52-4,48 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 1,49-1,47 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,06 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,04-8,02 (д, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 5,26-5,23 (д, 1H), 4,52-4,48 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 1,49-1,47 (д, 3H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,12 (с, 1H), 10,14-10,12 (м, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,30-8,28 (д, 2H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,05 (м, 1H), 5,46-5,43 (д, 1H), 4,33-4,28 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,16-1,13 (д, 3H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,12 (с, 1H), 10,43-10,38 (м, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,30-8,28 (д, 2H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,03 (м, 1H), 5,45-5,41 (д, 1H), 4,33-4,28 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,24-1,12 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: m/z 485,2. [M+H] Изомер-2_D1E2: m/z 485,2. [M+H] Изомер-3_D2E1: m/z 485,2. [M+H] Изомер-4_D2E2: m/z 485,2. [M+H]

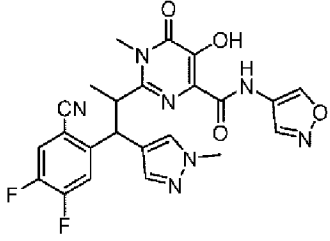
Пример 20		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>): δ 11,67 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,66-7,49 (м, 4H), 7,43 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=7,7$, 1,1 Гц, 1H), 5,06 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,42-4,38 (с, 2H), 3,72 (д, $J=14,5$ Гц, 8H), 3,12-3,02 (м, 2H), 2,683,56 (м, 4H), 1,35 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>): δ 11,67 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58-7,50 (м, 3H), 7,44 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=7,6$, 1,1 Гц, 1H), 5,05 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,83-3,72 (м, 5H), 3,70 (с, 3H), 3,16 (с, 2H), 2,67 (с, 4H), 1,35 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>): δ 11,34 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=8,0$, 1,3 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,50 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,32 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,45 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 3,68-3,54 (м, 8H), 2,71 (с, 2H), 2,39 (с, 4H), 1,05 (д, $J=6,9$ Гц, 3H). Изомер-4_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>): δ 11,33 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=7,9$, 1,4	Изомер-1_D1E1: m/z 595,3. [M+H] Изомер-2_D1E2: m/z 595,3. [M+H] Изомер-3_D2E1: m/z 595,3. [M+H] Изомер-4_D2E2: m/z 595,3. [M+H]

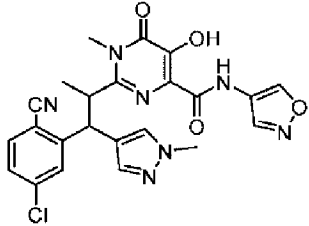
		Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,51 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,45 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 3,68-3,55 (м, 8H), 2,72 (с, 2H), 2,41 (с, 4H), 1,05 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).	
Пример 21		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,15 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 9,29 (с, 1H) 8,84 (с, 1H) 7,83-7,75 (м, 2H), 7,60-7,45 (м, 3H), 7,22-7,13 (м, 1H), 5,00-4,88 (м, 1H), 4,17 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,08-3,89 (м, 1H), 3,59 (д, $J=11,0$ Гц, 3H), 3,21 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,70-2,64 (м, 3H), 2,34-2,27 (м, 4H), 1,38 (с, 9H), 1,34-1,21 (м, 3H) Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,20 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,88-7,73 (м, 2H), 7,63-7,46 (м, 3H), 7,20 (м, 1H), 4,98 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,25-3,99 (м, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,21 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,73-2,63 (м, 3H), 2,36-2,21 (м, 4H), 1,38 (с, 9H), 1,32 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,28 (с, 1H) 9,31(с, 1H) 8,87(с, 1H) 7,97 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,87-7,73 (м, 2H), 7,52-7,36 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,82 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 3,44 (с,	Изомер-1_D1E1: m/z 658,4 [M+H] Изомер-2_D1E2: m/z 658,4 [M+H] Изомер-3_D2E1: m/z 658,4 [M+H] Изомер-4_D2E2: m/z 658,4 [M+H]

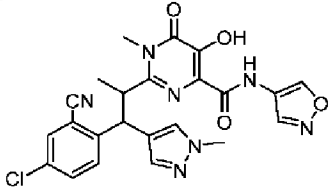
		3H), 3,16 (с, 4H), 2,20 (с, 4H), 1,39 (с, 9H), 1,17 (д, J=6,4 Гц, 3H) Изомер-4_D2E1: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,25 (с, 1H) 9,31 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,87-7,71 (м, 2H), 7,51-7,33 (м, 2H), 7,05 (с, 1H) 4,82 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,01 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,45 (с, 3H), 3,16 (с, 4H), 2,20 (с, 4H), 1,38 (д, J=5,3 Гц, 9H), 1,17 (д, J=6,3 Гц, 3H)	
Пример 22		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,17 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,86-7,84(м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,67-7,48 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 5,20-4,98 (м, 3H), 4,22-4,02 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 1,32 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,17 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,86-7,84(м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,67-7,48 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 5,20-4,98 (м, 3H), 4,22-4,02 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 1,32 (д, 3H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,28 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,91-7,75 (м, 2H), 7,57-7,43 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 4,98-4,87 (м,	

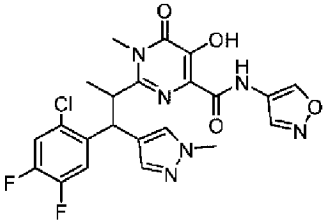
		3H), 4,12-4,04 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,20 (д, 3H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,28 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,91-7,75 (м, 2H), 7,57-7,43 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 4,98-4,87 (м, 3H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,20 (д, 3H).	
Пример 23		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,18 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,85-7,81 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 3H), 7,23-7,19 (м, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,11-3,93 (м, 1H), 4,01-3,87 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 1,21-1,18 (м, 1H), 0,55-0,47 (м, 2H), 0,37-0,29 (м, 2H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,18 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,85-7,81 (м, 2H), 7,61-7,54 (м, 3H), 7,23-7,19 (м, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,11-4,07 (м, 1H), 3,95-3,93 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 1,22-1,18 (м, 1H), 0,53-0,52 (м, 2H), 0,37-0,29 (м, 2H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,27 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 1H),	

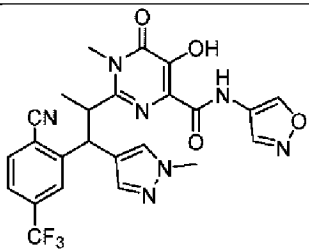
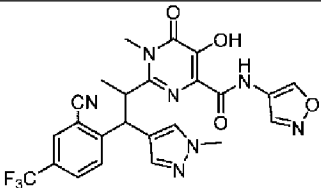
		7,38 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,81 (д, 1H), 4,08-4,04 (м, 1H), 3,79-3,76 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 1,20 (д, 3H), 1,01-0,97 (м, 1H), 0,38-0,35 (м, 2H), 0,15-0,14 (м, 2H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,27 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,81 (д, 1H), 4,08-4,04 (м, 1H), 3,79-3,76 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 1,20 (д, 3H), 1,01-0,97 (м, 1H), 0,38-0,35	
Пример 24		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,18 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,82-7,80 (м, 2H), 7,60-7,56 (м, 3H), 7,22-7,21 (м, 1H), 4,99 (д, 1H), 4,18-7,00 (м, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,21-3,19 (м, 5H), 1,99-1,95 (м, 2H), 1,33 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,18 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,82-7,79 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 3H), 7,21 (т, 1H), 4,99 (д, 1H), 4,11-4,10 (м, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,20 (д, 5H), 1,96 (р, 2H), 1,33 (д, 3H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,28 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 9,33 (с, 1H),	

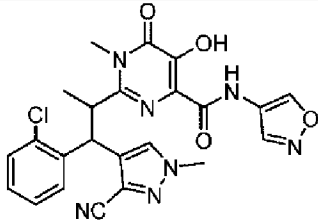
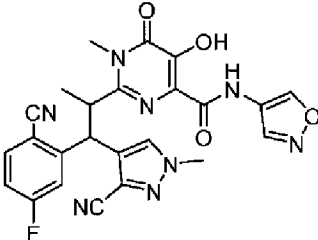
		8,89 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,83 (д, 1H), 4,06-3,94 (м, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,01 (тт, 2H), 1,78 (р, 2H), 1,18 (д, 3H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 11,26 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,99-7,78 (м, 3H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 4,83 (д, 1H), 4,08-3,94 (м, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,04-3,00 (м, 2H), 1,78 (р, 2H), 1,19 (д, 3H).	
Пример 25		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11,18 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 5,03 (д, 1H), 4,12-3,95 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 1,29 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11,18 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 5,03 (д, 1H), 4,12-3,95 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 1,29 (д, 3H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11,19 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,43	Изомер-1_D1E1: m/z 496,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 496,2 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 496,2 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 496,2 [M+H] >98% эи

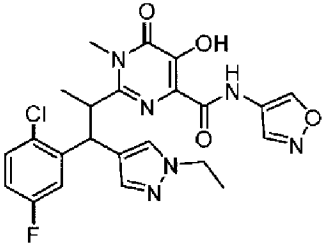
		(с, 1H), 7,15 (д, 1H), 4,86 (д, 1H), 4,12-3,95 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 1,18 (д, 3H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,19 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,15 (д, 1H), 4,86 (д, 1H), 4,12-3,95 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 1,18 (д, 3H).	
Пример 26		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,23 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,31-7,29 (м, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 1,32 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,20 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,31-7,29 (м, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 1,32 (д, 3H). Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,17 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,91 (д, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 1,17 (д, 3H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400	Изомер-1_D1E1: m/z 494,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 494,2 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 494,4 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 494,2 [M+H] >98% эи

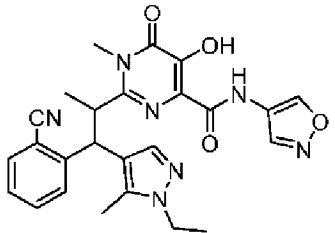
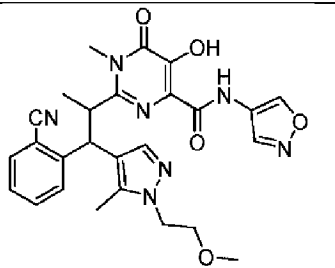
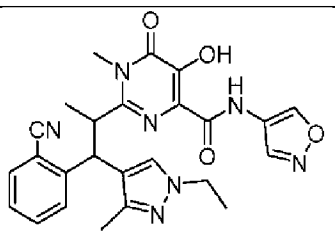
		МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,91 (д, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 1,17 (д, 3H).	
Пример 27		Изомер-1_D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,19 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,86-7,70 (м, 3H), 7,63 (дд, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,06 (дт, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 1,32 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,18 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,86-7,76 (м, 3H), 7,63 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,07 (дкв, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 1,32 (д, 3H). Изомер-3_D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,22 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,87 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 1,16 (д, 3H). Изомер-4_D2E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,22 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,98-7,88 (м, 1H), 7,88-7,79 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,87 (д,	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 494,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 494,2 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 494,2 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: <i>m/z</i> 494,2 [M+H] >98% эи

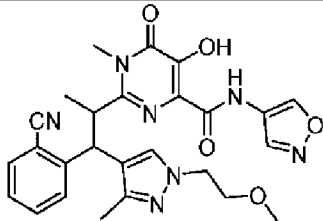
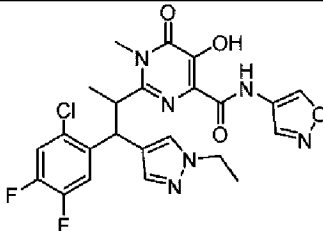
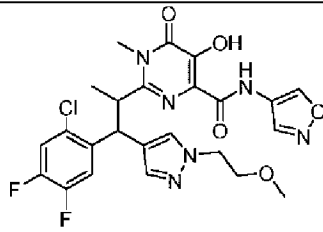
		1H), 4,04 (дт, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 1,16 (д, 3H).	
Пример 28		Изомер-1_D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,14 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,84 (дд, J=12,0, 8,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,48 (дд, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 5,10 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,02 (дкв, J=13,6, 6,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,6 Гц, 3H). Изомер-2_D1E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,15 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,84 (дд, J=12,0, 8,6 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,48 (дд, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 5,19 -5,03 (м, 1H), 4,02 (дкв, J=13,4, 6,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,5 Гц, 3H). Изомер-3_D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,36 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,07 (т, J=10,3 Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,84 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,97 (с, 1H), 3,55 (д, J=66,1 Гц, 6H), 1,20 (д, J=6,5 Гц, 3H). Изомер-4_D2E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,37 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,09 (кв, J=11,8, 10,1 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=10,2, 7,9 Гц,	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 505,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 505,2 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 505,2 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: <i>m/z</i> 505,2 [M+H] >98% эи

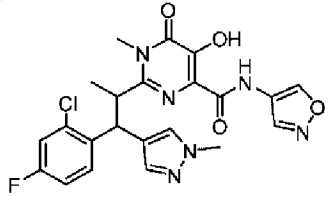
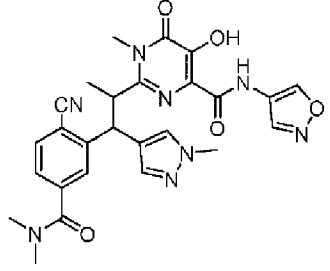
		1H), 7,32 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,84 (д, J= 10,6 Гц, 1H), 3,97 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,5 Гц, 3H).	
Пример 29			Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 528,0 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 528,0 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 528,0 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: <i>m/z</i> 528,0 [M+H] >98% эи
Пример 30		Изомер-1_D1E1: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,15 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,20-4,14 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 1,34 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,15 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,23-4,12 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 1,34 (д, 3H). Изомер-3_D2E1: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,23 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 9,33 (с, 1H),	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 528,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 528,2 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 528,2 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: <i>m/z</i> 528,2 [M+H] >98% эи

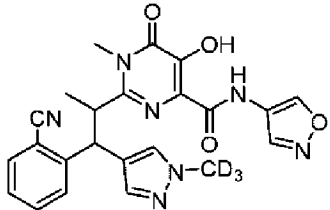
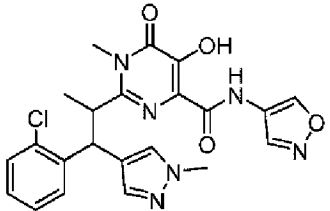
		8,86 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,25-8,07 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,18 (д, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 1,18 (д, 3H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,23 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,25-8,07 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,18 (д, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 1,18 (д, 3H).	
Пример 58			Изомер-1_D1E1: m/z 494,1 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 494,1 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 494,1 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 494,1 [M+H] >98% эи
Пример 59			Изомер-1_D1E1: m/z 503,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 503,2 [M+H] >98% эи

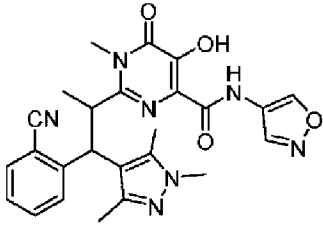
Пример 60		Изомер-1_D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,14 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,62-7,58 (м, 2H), 7,27 (дд, 1H), 6,89 (тд, 1H), 5,12 (д, 1H), 4,14-4,02 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 1,36 (т, 3H), 1,26 (д, 3H). Изомер-2_D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,14 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,62-7,58 (м, 2H), 7,27 (дд, 1H), 6,89 (тд, 1H), 5,14-5,10 (м, 1H), 4,14-4,02 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 1,36 (т, 3H), 1,26 (д, 3H). Изомер-3_D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,41 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (тд, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,80 (д, 1H), 3,98-3,89 (м, 3H), 3,41(с, 3H), 1,23 (д, 3H), 1,14 (т, 3H). Изомер-4_D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,39 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (тд, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,80 (д, 1H), 3,98-3,89 (м, 3H), 3,42 (с, 3H), 1,23 (д, 3H), 1,15 (т, 3H).	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 501,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 501,2 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1 <i>m/z</i> 501,3 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2 <i>m/z</i> 501,2 [M+H] >98% эи

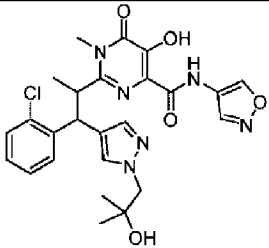
Пример 68			Изомер-1_D1E1: m/z 488,0 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 488,0 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 488,0 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 488,0 [M+H] >98% эи
Пример 69			Изомер-1_D1E1: m/z 518,0 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 518,0 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 518,0 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 518,0 [M+H] >98% эи
Пример 70			Изомер-1_D1E1: m/z 488,3 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 488,3 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 488,3 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 488,3 [M+H]

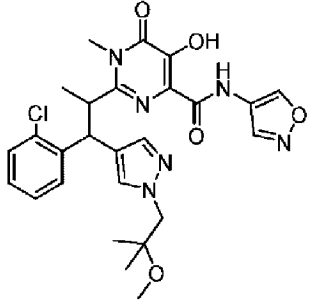
			>98% эи
Пример 71			Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 518,0 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 518,0 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 518,0 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: <i>m/z</i> 518,0 [M+H] >98% эи
Пример 72			Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 518,9 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 518,9 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 518,9 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: <i>m/z</i> 518,9 [M+H] >98% эи
Пример 73			Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 548,9 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 548,9 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: <i>m/z</i> 548,9 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2:

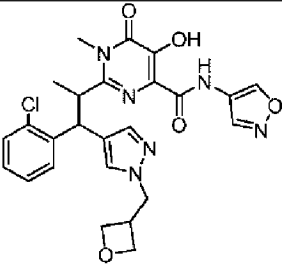
			m/z 548,9 [M+H] >98% эи
Пример 74			Изомер-1_D1E1: m/z 486,9 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 486,9 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 486,9 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 486,9 [M+H] >98% эи
Пример 75		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,17 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,88-7,78 (м, 2H), 7,71-7,59 (м, 2H), 7,17 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 5,03 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,21-4,06 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,34 (д, $J=6,5$ Гц, 3H) Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,17 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,88-7,78 (м, 2H), 7,71-7,59 (м, 2H), 7,17 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 5,03 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,21-4,06 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,34 (д, $J=6,5$ Гц, 3H) Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400	Изомер-1_D1E1: m/z 530,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 530,2 [M+H] >98% эи Изомер-3_D2E1: m/z 530,2 [M+H] >98% эи Изомер-4_D2E2: m/z 530,2 [M+H] >98% эи

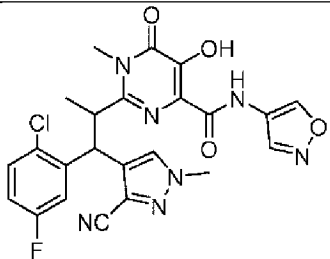
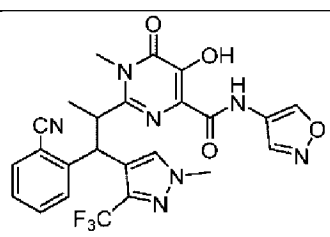
		МГц, ДМСО-d_6): δ 11,17 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,96 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,95 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 1,16 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,17 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,96 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,95 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 1,16 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).	
Пример 76			Изомер-1_D1E1: m/z 463,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 463,2 [M+H] >98% эи m/z 463,2 [M+H]
Пример 77			Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ С: m/z 469,6 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ С m/z 469,0

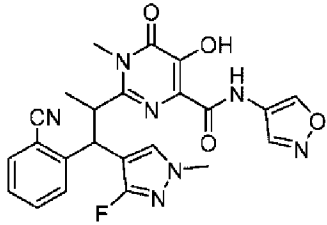
			[M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 469,6 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 469,6 [M⁺+1].
Пример 78		Изомер-1_ D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,29 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 3,64 (с, 6H), 3,95-3,99 (м, 1H), 4,98 (д, <i>J</i>=11,2 Гц, 1H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,53-7,63 (м, 3H), 8,83 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 11,10 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,29 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 3,64 (с, 6H), 3,95-3,99 (м, 1H), 4,98 (д, <i>J</i>=11,2 Гц, 1H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,55-7,63 (м, 3H), 8,83 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 11,10 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,42 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H), 1,86 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 4,33-4,35 (м, 1H), 4,71 (д, <i>J</i>=11,2 Гц, 1H), 7,46 (т, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 7,78-7,81 (м, 2H), 8,19 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 11,39 (с, 1H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 488,3 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C <i>m/z</i> 488,6 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 487,9 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 488,2 [M⁺+1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,40 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,40 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,41 (99%); FR-4

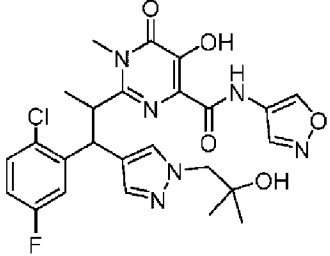
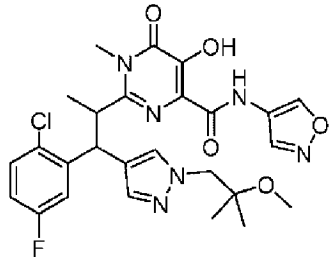
		Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,42 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,86 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 4,31-4,36 (м, 1H), 4,71 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,78-7,81 (м, 2H), 8,19 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 11,40 (с, 1H).	(Изомер-4; D2E2): ВУ=4,42 (100%).
Пример 86		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,00 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,31 (т, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,96 (с, 2H), 4,03-4,07 (м, 1H), 4,72 (шс, 1H), 5,15 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,01 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,17-7,21 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,66 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 11,14 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,00 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,31 (т, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 4,03-4,07 (м, 1H), 4,70 (шс, 1H), 5,15 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,01 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,17-7,21 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,66 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 11,14 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 0,803 (с, 3H), 0,829 (с, 3H), 1,24 (шс,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ С: m/z 527,2 $[\text{M}^++1]$. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ С: m/z 527,3 $[\text{M}^++1]$. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ С: m/z 527,2 $[\text{M}^++1]$. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ С: m/z 527,2 $[\text{M}^++1]$. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,38 (100%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,39 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,53

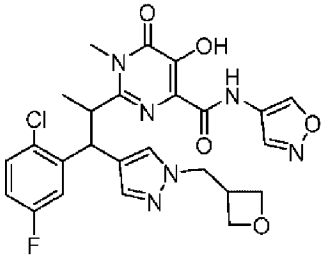
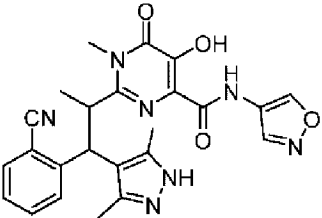
		3H), 3,46 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 3,95-4,02 (м, 1H), 4,50 (шс, 1H), 4,85 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,29 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,92 (шс, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 11,42 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 0,803 (с, 3H), 0,829 (с, 3H), 1,23 (шс, 3H), 3,45 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 3,95-4,02 (м, 1H), 4,49 (шс, 1H), 4,85 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,92 (шс, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 11,42 (с, 1H).	(100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,53 (100%).
Пример 87		Изомер-1_ D1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,16 (с, 6H), 1,31 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 3,63 (с, 3H), 4,16 (с, 4H), 4,44 (с, 2H), 5,25-5,30 (м, 1H), 7,05-7,15 (м, 1H), 7,30-7,31 (м, 2H), 7,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,30 (с, 1H). Изомер-1_ D2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,16 (с, 6H), 1,31 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 3,62 (с, 3H), 4,16 (с, 4H), 4,43 (с, 2H), 5,25-5,28 (м, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 7,30-7,32 (м, 2H), 7,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,30 (с, 1H).	Изомер-1_(D1)_ЖХМС: m/z 541,3 [M^++1]. Изомер-2_(D2)_ЖХМС: m/z 541,1 [M^++1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1): ВУ=4,65 (98%); FR-2 (Изомер-2; D2): ВУ=3,13 (99%).

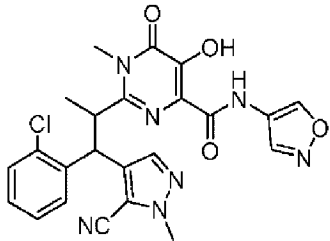
Пример 88		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,27 (шс, 3H), 2,34 (с, 2H), 3,23 (с, 1H), 3,61 (с, 3H), 4,02 (шс, 1H), 4,36-4,39 (м, 3H), 4,61-4,62 (м, 1H), 5,12 (шс, 1H), 7,01-7,04 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,56 (шс, 1H), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 11,17 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,28 (шс, 3H), 2,34 (с, 2H), 3,23 (с, 1H), 3,61 (с, 3H), 4,03 (шс, 1H), 4,36-4,41 (м, 3H), 4,60-4,64 (м, 1H), 5,09 (шс, 1H), 7,02 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,56 (шс, 1H), 7,63 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 11,14 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,21 (шс, 3H), 2,34 (с, 2H), 3,14-3,18 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,92 (шс, 1H), 4,20-4,21 (м, 3H), 4,44-4,49 (м, 1H), 4,83 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H), 7,45-7,47 (м, 2H), 7,90 (шс, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 11,46 (с, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,21 (шс, 3H), 2,34 (с, 2H), 3,17-3,20 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,92 (шс, 1H), 4,19-4,21 (м, 3H), 4,43-4,49 (м,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ С: m/z 525,3 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ С: m/z 525,1 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ С: m/z 525,3 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ С: m/z 525,1 [M^++1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,37 (96%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,43 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,59 (98%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,63 (100%).

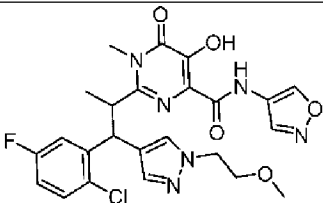
		1H), 4,82 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,28-7,32 (м, 2H), 7,45-7,47 (м, 2H), 7,89 (шс, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 11,46 (с, 1H).	
Пример 89		Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 5,14(д, 1H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 1,34 (д, 3H). Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 5,14(д, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,61(с, 3H), 1,33 (д, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ С: m/z 509,8 [M^- 1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ С: m/z 509,8 [M^- 1].
Пример 89		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,37 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,59 (д, 2H), 7,26 (т, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,06-3,96 (м, 4H), 3,48 (с, 3H), 1,42 (д, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,37 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,58 (т, 2H), 7,26 (т, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,06-4,02 (м, 1H), 3,96	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ С: m/z 528,3 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ С: m/z 528,3 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ С: m/z 528,3 [M^++1]. Изомер-

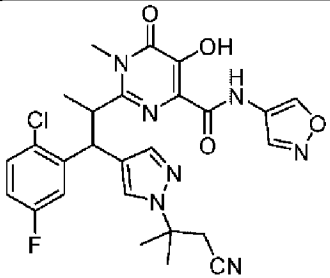
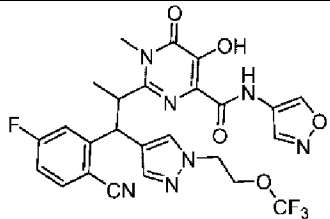
		(с, 3H), 3,48 (с, 3H), 1,42 (д, J=6,4 Гц, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,90 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,49 (т, 1H), 5,33 (д, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 1,04 (д, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,90 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,49 (т, 1H), 5,33 (д, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 1,04 (д, 3H).	4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 528,3 [M⁺+1].
Пример 91		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,65-7,52 (м, 2H), 7,24 (тд, 1H), 4,93 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 1,41 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,26 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,81-7,44 (м, 3H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,94 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,08-4,03 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 1,42 (д, J=6,5 Гц,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 478,0 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 478,0 [M⁺+1].

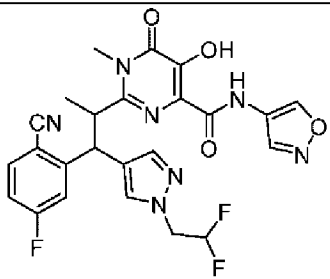
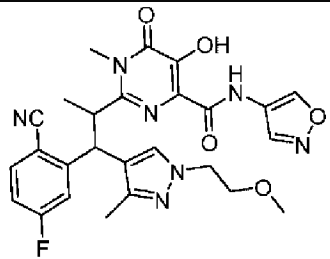
		3H).	
Пример 92		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,15 (д, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 1,29-1,27 (д, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (с, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,15 (д, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 1,29-1,27 (д, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (с, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 545,2 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 545,2 [M^++1].
Пример 93		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,14(д, 1H), 4,08-4,07 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 1,28-1,27 (д, 3H), 1,06(с, 3H), 1,02 (с, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,37	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 559,2 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 559,2 [M^++1].

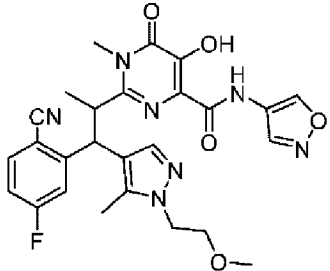
		(с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,08-4,07 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 1,28-1,27 (д, 3H), 1,06(с, 3H), 1,02 (с, 3H).	
Пример 94		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,83(с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,61-7,57 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 5,13 (д, 1H), 4,65-4,60 (м, 2H), 4,41-4,37 (м, 4H), 4,07-4,01 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,42-3,37 (т, 1H), 1. 28-1,26 (д, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,83(с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,61-7,57 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 5,12 (д, 1H), 4,65-4,60 (м, 2H), 4,41-4,37 (м, 4H), 4,07-4,01 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,42-3,37 (т, 1H), 1. 28-1,26 (д, 3H), 687	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 543,3 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 543,3 [M^++1].
Пример 95		D1E1 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,69-7,47 (м, 3H), 7,26-7,20 (м, 1H), 4,97 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,32-2,25 (м, 5H), 1,30 (д, J=6,6 Гц, 2H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 474,1 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 474,1 [M^++1].

		D1E2 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,83-11,46 (м, 2H), 10,28 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,69-7,47 (м, 3H), 7,26-7,20 (м, 1H), 4,97 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,32-2,26 (м, 5H), 1,30 (д, $J=6,6$ Гц, 2H). D2E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,74 (шс, 2H), 10,81 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,18-8,10 (м, 1H), 7,86-7,73 (м, 2H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,33-4,28 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,90 (с, 6H), 1,41 (д, $J=6,2$ Гц, 3H). D2E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 2H), 10,79 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,18-8,10 (м, 1H), 7,83-7,72 (м, 2H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,33-4,28 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,90 (с, 6H), 1,41 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).	Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ С: m/z 474,1 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ С: m/z 474,1 [M^++1].
Пример 96		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 1H), 5,16 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 4,15-4,01 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 1,27 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ С: m/z 494,0 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ С: m/z 494,0 [M^++1]. Изомер-

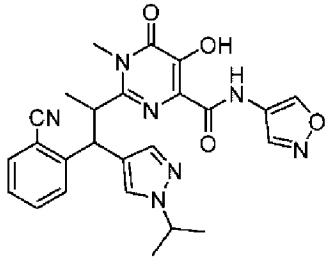
		D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 1H), 5,17 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,15-4,02 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 1,27 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). D2E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,27 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,54-7,37 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 1H), 5,22 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,16-4,09 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,23 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). D2E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,28 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,07-7,90 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,53-7,38 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 1H), 5,23 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,16-4,09 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 1,23 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).	3_(D2E1)_ЖХМ C: m/z 494,0 [M^++1]. Изомер- 4_(D2E2)_ЖХМ C: m/z 494,0 [M^++1].
Пример 97		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,37(с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,12 (д, 1H), 4,22-4,20 (м, 2H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 5H), 3,19 (с, 3H),	Изомер- 1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 531,1 [M^++1]. Изомер- 2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 531,1 [M^++1].

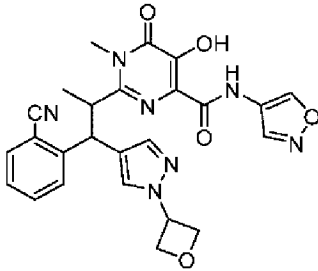
		D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69-7,60 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 5,17 (д, 1H), 4,36-4,24 (м, 2H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 1,30-1,28 (м, 9H).	
Пример 100		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,33 (д, 1H), 8,96 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,28-7,25 (м, 1H), 6,91-6,89 (м, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,08-4,07 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,15 (с, 2H), 1,63 (д, 6H), 1,26 (д, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,28-7,25 (м, 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,10-4,07 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,15 (с, 2H), 1,63 (д, 6H), 1,26 (д, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 554,1 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 554,1 [M^++1].
Пример 101		D1E1 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,79-7,70 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 1H), 5,06 (д, 1H), 4,43-4,40 (м, 4H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,30 (д, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 576,1 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 576,1 [M^++1].

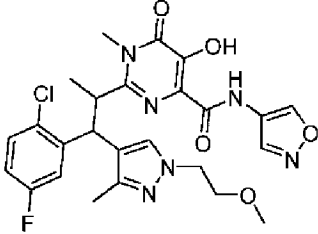
		D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,79-7,70 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 1H), 5,06 (д, 1H), 4,43-4,40 (м, 4H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,30 (д, 3H).	
Пример 102		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85-7,71 (м, 3H), 7,11 (тд, 1H), 6,53-6,15 (м, 1H), 5,09 (д, 1H), 4,63 (тд, 2H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,30 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85-7,71 (м, 3H), 7,11 (тд, 1H), 6,53-6,15 (м, 1H), 5,09 (д, 1H), 4,63 (тд, 2H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,30 (д, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 528,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 528,2 [M⁺+1].
Пример 103		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 1H), 4,90 (д, 1H), 4,14 (т, 2H), 4,03-3,99 (м, 1H), 3,65 (т, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,5 Гц, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 536,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 536,2 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ

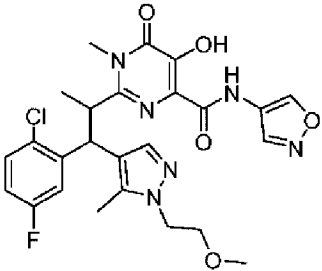
		D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,79-7,63 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 1H), 4,96-4,81 (м, 1H), 4,14 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,03-3,99 (м, 1H), 3,65 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,31 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). D2E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,98-7,92 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 4,79 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,11-3,95 (м, 3H), 3,62-3,42 (м, 5H), 3,10 (с, 3H), 1,92 (с, 3H), 1,21 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). D2E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,98-7,92 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 4,79 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 4,13-3,96 (м, 3H), 3,57-3,47 (м, 5H), 3,10 (с, 3H), 1,92 (с, 3H), 1,21 (д, $J=6,5$ Гц, 4H).	C: m/z 536,2 $[\text{M}^++1]$. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: m/z 536,2 $[\text{M}^++1]$.
Пример 104		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,86-7,76 (м, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,09 (тд, 1H), 4,93 (д, $J=11,0$, 1H), 4,16 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,10-3,96 (м,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 536,2 $[\text{M}^++1]$. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 536,2

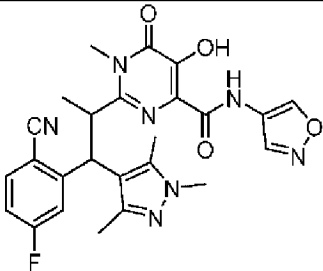
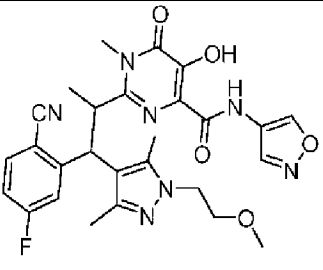
	1H), 3,64-3,62 (м, 5H), 3,18 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,19 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,87-7,75 (м, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,09 (тд, 1H), 4,98-4,85 (м, 1H), 4,16 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,10-3,96 (м, 1H), 3,64-3,62 (с, 5H), 3,18 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,20 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34 (тд, 1H), 4,77 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 2H), 3,49(с, 3H), 3,41-3,35 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,19 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,16-8,03 (м, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34 (тд, 1H), 4,77 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 2H), 3,49(с, 3H), 3,41-3,36 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H).	[M⁺+1]. Изомер- 3_(D2E1)_ЖХМ C: m/z 536,2 [M⁺+1]. Изомер- 4_(D2E2)_ЖХМ C: m/z 536,2 [M⁺+1].

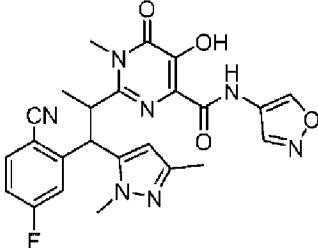
Пример 105		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,83 (т, 2H), 7,62-7,52 (м, 3H), 7,21 (т, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,50-4,43 (м, 1H), 4,12-4,06 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,39 (д, 6H), 1,33 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,83 (т, 2H), 7,62-7,52 (м, 3H), 7,21 (т, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,50-4,43 (м, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,39 (д, 6H), 1,33 (д, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,29 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,83 (кв, 2H), 7,49 (т, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,75 (д, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 4,05-4,00 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 1,22-1,20 (м, 9H). D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,28 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,83 (кв, 2H), 7,49 (т, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,75 (д, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 4,05-4,00 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 1,22-1,20 (м, 9H).	Изомер- 1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 488,3 [M⁺+1]. Изомер- 2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 488,3 [M⁺+1]. Изомер- 3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 488,3 [M⁺+1]. Изомер- 4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 488,3 [M⁺+1].

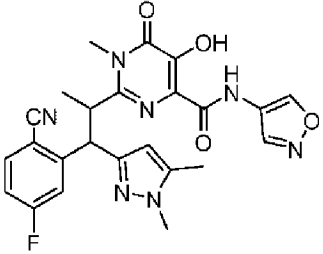
Пример 106		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,18 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,22 (т, 1H), 5,60-5,56 (м, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,92-4,82 (м, 4H), 4,14-4,09 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 1,34 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,20 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,22 (т, 1H), 5,63-5,53 (м, 1H), 5,01 (д, 1H), 4,92-4,82 (м, 4H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 1,32 (д, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,43 (т, 1H), 4,89 (д, 1H), 4,78 (м, 2H), 4,69 (т, 2H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 1,17 (д, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,43 (т, 1H), 4,89 (д, 1H), 4,81-	Изомер- 1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 502,0 [M⁺+1]. Изомер- 2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 502,0 [M⁺+1]. Изомер- 3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 502,0 [M⁺+1]. Изомер- 4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 502,0 [M⁺+1].

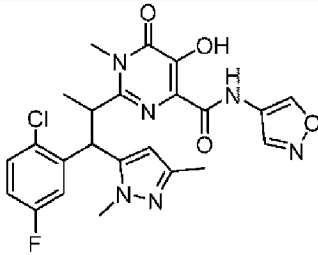
		4,75 (м, 2H), 4,69 (т, 2H), 4,08-4,03 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 1,18 (д, 3H).	
Пример 107		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 6,89 (т, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,13 (т, 2H), 3,96-3,92 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 5H), 3,20 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,28 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 6,89 (т, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,13 (т, 2H), 3,96-3,92 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 5H), 3,20 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,28 (д, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,28 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 4,80 (д, 1H), 4,00-3,93 (м, 3H), 3,53-3,33 (м, 5H), 3,08 (с, 3H), 1,91 (с, 3H), 1,24 (д, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 545,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 545,2 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 545,2 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 545,2 [M⁺+1].

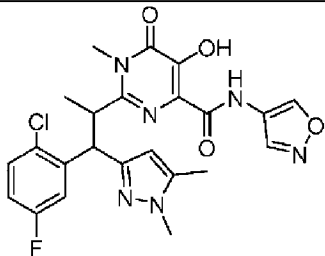
		11,28 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,13 (тд, 1H), 4,80 (д, 1H), 3,99-3,90 (м, 3H), 3,53-3,42 (м, 5H), 3,08 (с, 3H), 1,91 (с, 3H), 1,23 (д, 3H).	
Пример 108		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,13 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,24 (дд, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 4,97 (дд, 1H), 4,15 (т, 2H), 3,99 (дд, 1H), 3,63 (д, 5H), 3,18 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,22 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,13 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,24 (дд, 1H), 6,88 (тд, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,15 (т, 2H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,65-3,60 (м, 5H), 3,18 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,22 (д, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,37 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,13 (тд, 1H), 4,79 (д, 1H), 4,08-4,04 (м, 1H), 3,99-3,88 (м, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,42-3,40 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,26 (д, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 545,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 545,2 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 545,2 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 545,2 [M⁺+1].

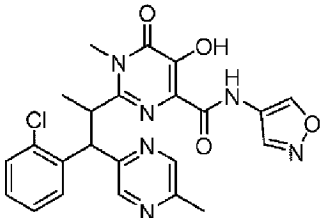
		D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,37 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,13 (тд, 1H), 4,79 (д, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,99-3,88 (м, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,42-3,40 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,26 (д, 3H).	
Пример 109		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,75 (кв, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 5,03 (д, 1H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,65 (д, 6H), 2,40 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,24 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,75 (кв, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 5,03 (д, 1H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,65 (д, 6H), 2,40 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,24 (д, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 506,3 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 506,3 [M⁺+1].
Пример 110		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,75 (кв, 1H), 7,42 (кв, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 5,04 (д, 1H), 4,11-4,09 (м, 2H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,60 (т, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,24	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 550,3 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 550,3 [M⁺+1].

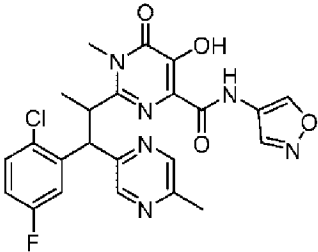
		(д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,76 (кв, 1H), 7,42 (кв, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 5,04 (д, 1H), 4,11-4,09 (м, 2H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,60 (т, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,24 (д, 3H).	
Пример 111		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,16 (т, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,20 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,12-4,07 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,5 Гц, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,16 (т, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,20 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,12-4,06 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,5 Гц, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,11 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,41 (т, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,14 (д, J=10,4 Гц,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 492,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 492,2 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 492,2 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 492,2 [M⁺+1].

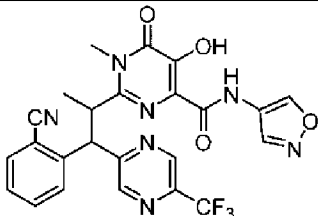
		1H), 4,14-4,09 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,15 (д, J=6,5 Гц, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,11 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,41(т, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,14 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,14-4,09 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,15 (д, J=6,5 Гц, 3H).	
Пример 112		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,76-7,67 (м, 2H), 7,10 (т, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,08 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,68(с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,8, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,89-7,66 (м, 2H), 7,09 (т, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,08 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,68(с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,8, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (шс, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,36-7,31 (м,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 492,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 492,2 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: m/z 492,2 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: m/z 492,2 [M⁺+1].

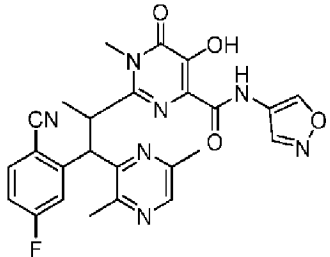
		1H), 5,76 (с, 1H), 4,99 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,03 (д, 3H). D2E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,98 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,03 (д, 3H).	
Пример 113		D1E1 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (шс, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,28 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,27 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,06-4,03 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,29 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (шс, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,28 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,27 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,06-4,03 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,29 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). D2E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,22 (шс, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,85-	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ С: m/z 501,1 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ С: m/z 501,1 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ С: m/z 501,1 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ С: m/z 501,1 [M^++1].

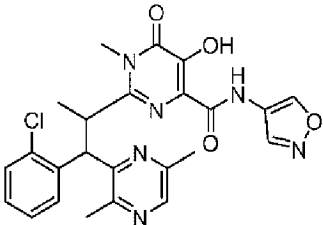
		7,63 (м, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,12 (тд, 1H), 6,07 (с, 1H), 5,16 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,58 (с, 6H), 1,89 (с, 3H), 1,11 (д, J=6,6 Гц, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,29 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,20 (тд, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,23 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,65 (с, 6H), 1,96 (с, 3H), 1,18 (д, J=6,6 Гц, 3H).	
Пример 114		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,54 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,24 (т, J=6,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,17 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,29 (д, J=6,5 Гц, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,54 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,24 (т, J=6,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,17 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,30 (д, 3H). D2E1	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 501,1 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 501,1 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 501,1 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 501,1 [M⁺+1].

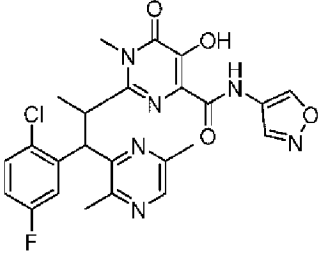
		D2E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,39-8,38 (м, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 5,34 (д, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,22 (д, 3H). D2E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,39 (кв, 2H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 5,34 (д, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,22 (д, 3H).	
Пример 116		D1E1 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,74(с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,69 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,07-7,02(м, 1H), 5,55 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,21 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (шс, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,74(с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,69 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,07-7,02(м, 1H), 5,55 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 3,63 (с,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 481,1 $[\text{M}^++1]$. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 481,1 $[\text{M}^++1]$. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: m/z 481,1 $[\text{M}^++1]$. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: m/z 481,1 $[\text{M}^++1]$.

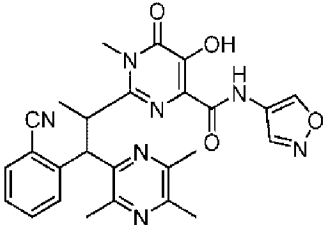
		3H), 1,22 (д, J=6,4 Гц, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,31 (шс, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,35-8,30 (м, 2H), 7,80 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,61-7,18 (м, 3H), 5,45 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,46-4,12 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,22 (д, J=6,6 Гц, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,30 (шс, 1H), 10,49 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,35-8,30 (м, 2H), 7,80 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,61-7,18 (м, 3H), 5,45 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,46-4,12 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,6 Гц, 3H).	
Пример 117		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,43 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 6,83-6,78 (м, 1H), 5,47 (д, 1H), 4,33-4,28 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,22 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,42 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 6,82-6,77 (м, 1H), 5,35 (д, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,77 (с,	Изомер- 1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 499,1 [M⁺+1]. Изомер- 2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 499,1 [M⁺+1]. Изомер- 3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 499,1 [M⁺+1]. Изомер- 4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 499,1 [M⁺+1].

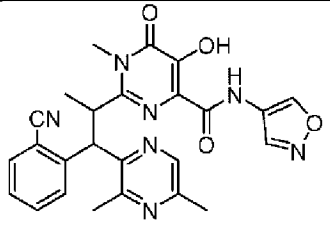
		3H), 2,62 (с, 3H), 1,21 (д, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,29 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,37-8,35 (м, 2H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 5,39 (д, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,24 (д, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,28 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,38-8,34 (м, 2H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 5,39 (д, 1H), 4,32-4,24 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,24 (д, 3H).	
Пример 118		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,30 (т, 1H), 5,60 (д, 1H), 4,46-4,42 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 1,29 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,30 (т, 1H), 5,60 (д, 1H), 4,46-4,42 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,30 (с, 1H), 1,29	Изомер- 1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 526,2 [M⁺+1]. Изомер- 2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 526,2 [M⁺+1]. Изомер- 3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 526,2 [M⁺+1]. Изомер- 4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 526,2 [M⁺+1].

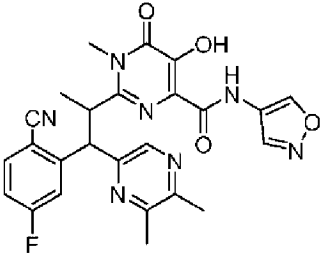
		(д, 3H). D2E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,55 (т, 1H), 5,62 (д, 1H), 4,39-4,31 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,19 (д, 3H). D2E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,55 (т, 1H), 5,61 (д, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,18 (д, 3H).	
Пример 119		D1E1 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,32 (шс, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,76-7,62 (м, 2H), 7,18 (т, 1H), 5,37 (д, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,26 (д, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,32 (шс, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,18 (т, 1H), 5,37 (д, 1H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,26 (д, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 504,1 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 504,1 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: m/z 504,1 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: m/z 504,1 [M^++1].

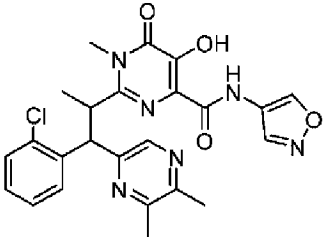
		D2E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,11 (шс, 1H), 10,49 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15-8,07 (м, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,54-7,43 (м, 1H), 5,43 (д, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,28 (д, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,11 (шс, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15-8,07 (м, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,54-7,43 (м, 1H), 5,43 (д, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,28 (д, 3H).	
Пример 120		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,26 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,29-7,13 (м, 2H), 7,07 (т, 1H), 5,41 (д, 1H), 4,36-4,25 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,30 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,26 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,27-7,14 (м, 2H), 7,07 (т, 1H), 5,41 (д, 1H), 4,36-4,26 (м, 3,45 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,30 (д,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 495,1 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 495,1 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 495,1 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 495,1 [M⁺+1].

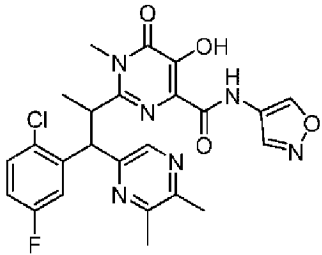
		3H). D2E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,57-7,42 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 5,52 (д, 1H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,23 (д, 3H). D2E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,59-7,41 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 5,50 (д, 1H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,24 (д, 3H).	
Пример 121		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 5,45 (д, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,27 (д, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 5,45 (д, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,26 (д, 3H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 513,0 $[\text{M}^++1]$. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 513,0 $[\text{M}^++1]$. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: m/z 513,0 $[\text{M}^++1]$. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: m/z 513,0 $[\text{M}^++1]$.

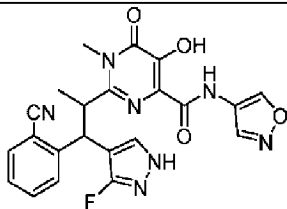
		D2E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,12 (с, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,24 (д, 3H). D2E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,24 (д, 3H).	
Пример 122		D1E1 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,33 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65-7,51 (м, 2H), 7,26 (т, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,29 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,33 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65-7,51 (м, 2H), 7,26 (т, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,46-4,33 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,44 (с,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 500,2 [M^++1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 500,2 [M^++1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: m/z 500,2 [M^++1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: m/z 500,2 [M^++1].

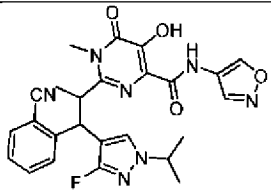
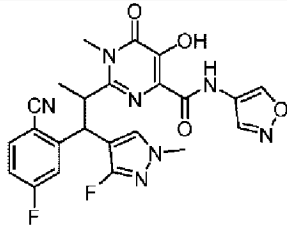
		3H), 1,29 (д, J=6,5 Гц, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,91 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,76-7,65 (м, 2H), 7,51 (т, 1H), 5,33 (д, J=10,6 Гц, 1H), 4,27-4,20(м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,34 (с, 6H), 2,29(с, 3H), 1,16 (д, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,91 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,76-7,65 (м, 2H), 7,51 (т, 1H), 5,33 (д, J=10,6 Гц, 1H), 4,27-4,18(м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,34 (с, 6H), 2,29(с, 3H), 1,16 (д, 3H).	
Пример 123		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,33 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,66-7,51 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 5,32 (д, 1H), 4,40-4,36 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,30 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,33 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,66-7,51 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 5,32 (д, 1H), 4,39-4,36 (м, 1H), 3,49 (с, 3H),	Изомер- 1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 486,1 [M⁺+1]. Изомер- 2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 486,1 [M⁺+1]. Изомер- 3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 486,1 [M⁺+1]. Изомер- 4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 486,1 [M⁺+1].

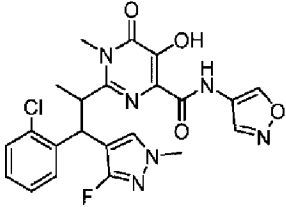
		2,76 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,30 (д, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,00 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,50 (т, 1H), 5,38 (д, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,17 (д, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,00 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,50 (т, 1H), 5,38 (д, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,17 (д, 3H).	
Пример 124		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,22 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,84-7,70 (м, 2H), 7,14 (т, 1H), 5,35 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,35-4,26 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,22 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,84-7,70 (м, 2H), 7,14 (т, 1H), 5,35 (д, J=10,9 Гц, 1H),	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 504,1 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 504,1 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 504,1 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 504,1

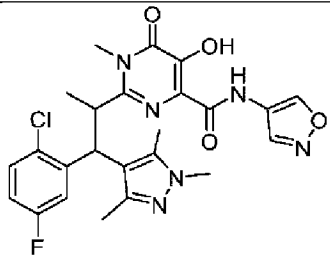
		4,33-4,24 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,22 (д, J=6,4 Гц, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,41 (тд, 1H), 5,30 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,38-4,28 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,34 (с, 6H), 1,19 (д, J=6,7 Гц, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,41 (тд, 1H), 5,30 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,36-4,30 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,34 (с, 6H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 3H).	[M ⁺ +1].
Пример 125		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,38 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,16 (тд, 1H), 7,05 (тд, 1H), 5,35 (д, 1H), 4,43-4,34 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,22 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,23 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,07-7,05 (м, 1H),	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 495,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 495,2 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 495,2 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ

		5,54 (д, 1H), 4,48-4,43 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,26 (д, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,27 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,39 (д, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,31 (с, 6H), 1,19 (д, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,27 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,39 (д, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,31 (д, 6H), 1,19 (д, 3H).	C: <i>m/z</i> 495,2 [M⁺+1].
Пример 126		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,16 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,29 (дд, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,47 (д, J=11,0, 1H), 4,27-4,19 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,16 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,29 (дд, 1H),	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 513,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 513,2 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 513,2 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ

		6,96-6,91 (м, 1H), 5,47 (д, J=11,0, 1H), 4,27-4,19 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,28 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 5,35 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,33-2,31 (м, 6H), 1,20 (д, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,28 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 5,35 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,33-2,31 (м, 6H), 1,20 (д, 3H).	C: m/z 513,2 [M⁺+1].
Пример 127		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (с, 1H), 11,37 (шс, 1H), 10,76 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70-7,46 (м, 3H), 7,23 (т, 1H), 4,93 (д, 1H), 4,27-3,97 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,38 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (с, 1H), 11,26 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70-7,48	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: m/z 464,2 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: m/z 464,2 [M⁺+1].

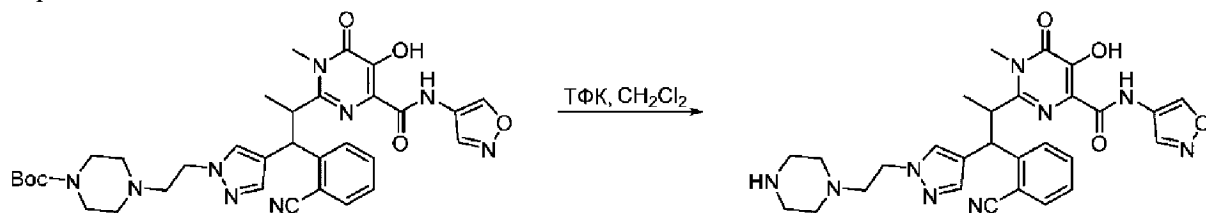
		(м, 3H), 7,23 (т, 1H), 4,93 (д, 1H), 4,27-3,97 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,38 (д, 3H).	
Пример 128		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,19 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,65-7,49 (м, 3H), 7,17 (т, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,30-4,23 (м, 1H), 4,02-3,98 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 1,35-1,29 (м, 9H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,19 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,17 (т, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,30-4,23 (м, 1H), 4,02-3,98 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 1,35-1,29 (м, 9H).	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 506,3 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 506,3 [M⁺+1].
Пример 129		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,25 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,71-7,66 (м, 2H), 7,13 (т, 1H), 4,97 (д, 1H), 4,08-4,03 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 1,38 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,25 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,92 (д,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 496,0 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 496,0 [M⁺+1].

		1H), 7,71-7,66 (м, 2H), 7,13 (т, 1H), 4,97 (д, 1H), 4,08-4,03 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 1,39 (д, 3H).	
Пример 130		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,18 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,08-7,02 (м, 1H), 5,07 (д, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,70 (д, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,37 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,18 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,08-7,02 (м, 1H), 5,07 (д, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,70 (д, 3H), 3,60 (с, 3H), 1,37 (д, 3H). D2E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,33 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,47-7,41 (м, 3H), 7,31 (тд, 1H), 4,90 (д, 1H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,54 (с, 6H), 1,21 (д, 3H). D2E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,33 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,47-7,41 (м, 3H), 7,31 (тд, 1H), 4,90 (д, 1H), 4,03-3,98 (м,	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 487,0 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 487,0 [M⁺+1]. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 487,2 [M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: <i>m/z</i> 487,2 [M⁺+1].

		1H), 3,54 (с, 6H), 1,21 (д, 3H).	
Пример 154			Изомер-1_D1E1: m/z 515,1 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 515,1 [M+H] >98% эи

[00249] Пример 31

[00250] Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида



[00251] Стадия 1: (2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида). К 0°C перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(2-(4-(1-(2-цианофенил)-2-(5-гидрокси-4-(изоксазол-4-илкарбамоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат (0,102 г, 0,2 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляют ТФК (2 мл) по каплям. Полученный раствор нагревают до кт и перемешивают в течение 2 ч, в этот момент ее концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00252] Изомер-1_D1E1: Выделяют желтое твердое вещество (0,069 г, 80% выход)

[00253] ИЭР-МС m/z : 558,3 [M+H]⁺; >98% эи

[00254] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 9,20 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,53 (с, 0,42H) 7,83 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58-7,46 (м, 2H), 7,20 (т, J=7,7 Гц, 1H), 5,17 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,25 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,08-4,03 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,04 (с, 4H), 2,80 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,59 (с, 4H), 1,36 (д, J=6,6 Гц, 3H).

[00255] Изомер-2_D1E2: Выделяют желтое твердое вещество (0,075 г, 88% выход)

[00256] ИЭР-МС m/z : 558,3 [M+H]⁺; >98% эи

[00257] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 9,19 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57-7,48 (м, 2H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,16 (д,

$J=11,1$ Гц, 1H), 4,25 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,04 (с, 4H), 2,80 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,59 (с, 4H), 1,36 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

[00258] Изомер-3_D2E1: Выделяют желтое твердое вещество (0,101 г, 91% выход)

[00259] ИЭР-МС m/z : 558,3 $[M+H]^+$; 98% эи

[00260] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,24 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,16 (с, 0,58H), 8,03 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,85-7,72 (м, 2H), 7,46 (т, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,72 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,12-3,72 (м, 4H), 3,41 (с, 3H), 2,97-2,91 (м, 4H), 2,79-2,76 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,40-2,20 (м, 4H), 1,08 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

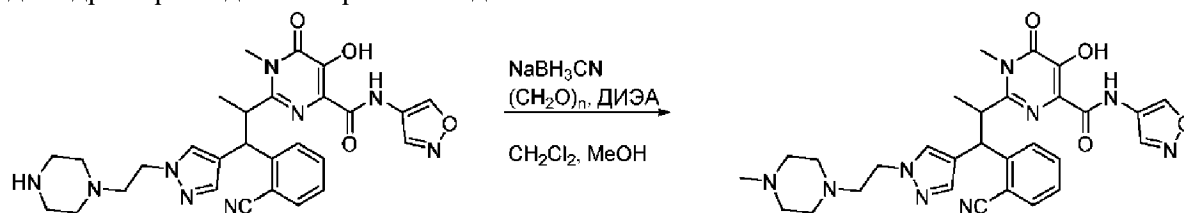
[00261] Изомер-4_D2E2: Выделяют желтое твердое вещество (0,104 г, 91% выход)

[00262] ИЭР-МС m/z : 558,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00263] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,24 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,85-7,73 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,72 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,08-3,78 (м, 4H), 3,41 (с, 3H), 2,98-2,93 (м, 4H), 2,81-2,71 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,40-2,23 (м, 4H), 1,08 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

[00264] Пример 32

[00265] Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида



[00266] Стадия 1: 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида:

[00267] К 0°C перемешиваемому раствору (2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида) (0,069 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (3 мл) и MeOH (1 мл) добавляют ДИПЭА (0,080 мг, 0,6 ммоль) и параформальдегид (0,112 мг, 1,24 ммоль), затем NaBH_3CN (23,3 мг, 0,4 ммоль). Полученную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 1 ч, и в этот момент неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00268] Изомер-1_D1E1: Выделяют белое твердое вещество (0,005 г, 7% выход)

[00269] ИЭР-МС m/z : 572,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00270] ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d): δ 11,61 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,58-7,46 (м, 5H), 5,07 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,26-4,22 (м, 2H), 3,94-3,87 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,13-3,07 (м, 1H), 3,08-2,98 (м, 3H), 2,89 (с, 5H), 2,73 (с, 4H), 1,34 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

[00271] Изомер-2_D1E2: Выделяют белое твердое вещество (0,010 г, 11% выход)

[00272] ИЭР-МС m/z : 572,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00273] ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d): δ 9,45 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,58-7,43 (м, 5H), 5,06 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,23-4,20 (т, 2H), 3,85-3,76 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,89 (т, 2H), 2,80-2,76 (м, 4H), 2,68-2,61 (м, 5H), 2,51 (с, 3H), 1,35 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

[00274] Изомер-3_D2E1: Выделяют белое твердое вещество (0,035 г, 31% выход)

[00275] ИЭР-МС m/z : 572,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00276] ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d): δ 9,79 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,39 (с, 0,65H), 7,76 -7,73 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,40 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 4,10 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,63 (с, 4H), 2,85-2,74 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,58-2,53 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 1,07 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

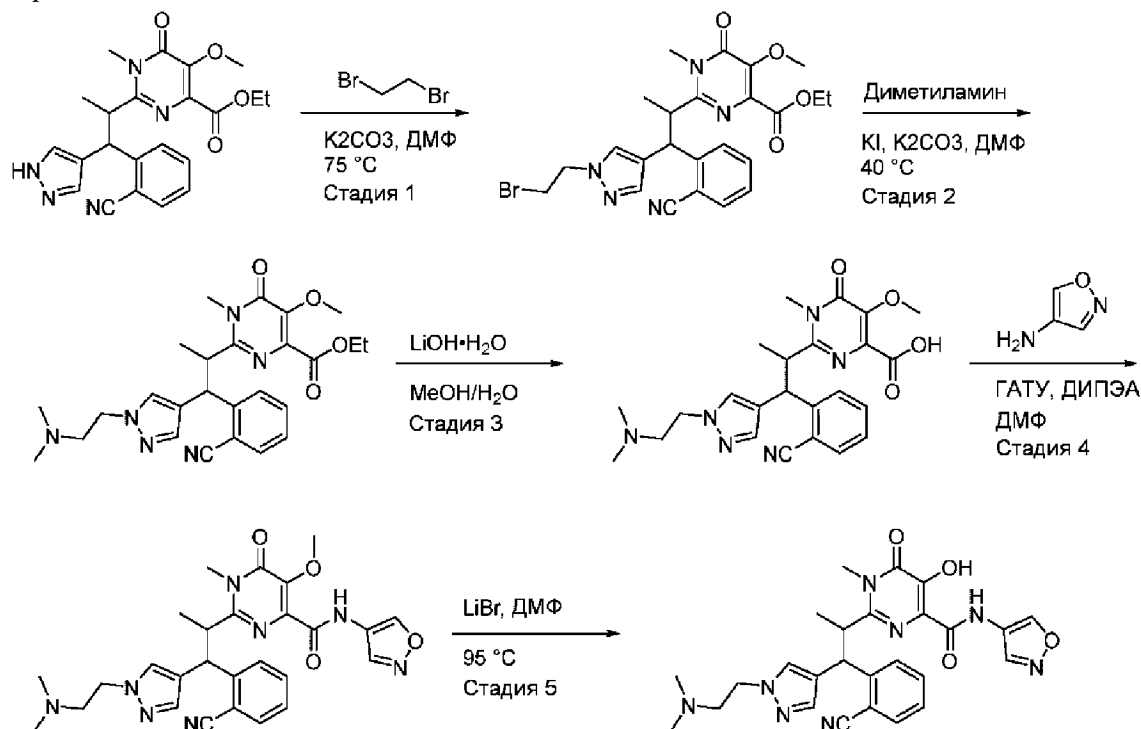
[00277] Изомер-4_D2E2: Выделяют белое твердое вещество (0,027 г, 23% выход)

[00278] ИЭР-МС m/z : 572,4 $[M+H]^+$; >97% эи

[00279] ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d): δ 9,79 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,39 (с, 0,74H), 7,74 (д, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,54 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,39 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 4,10 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,63 (с, 4H), 2,86-2,75 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,59-2,57 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 1,07 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

[00280] Пример 33

[00281] Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00282] Стадия 1: Этил 2-[1-[1-(2-бромэтил)пиразол-4-ил]-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00283] К перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1H-пиразол-4-

ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (2,0 г, 4,8 ммоль) и K_2CO_3 (2,0 г, 14,3 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют дибромэтан (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревают до 75°C и перемешивают в течение 16 ч, и в этот момент превращение в желаемый продукт наблюдается по ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc (50 мл) и водой (100 мл). Этот раствор затем экстрагируют дополнительным EtOAc (3×50 мл), и объединенные органические слои промывают водой (3×50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (80% EtOAc/петролейный эфир), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде желтого твердого вещества (1,25 г, 50% выход)

[00284] ИЭР-МС m/z : 528,2/530,3 $[M+H]^+$

[00285] Стадия 2: Этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00286] К перемешиваемому раствору этил 2-[1-[1-(2-бромэтил)пиразол-4-ил]-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (500,0 мг, 0,9 ммоль), KI (157,1 мг, 0,9 ммоль), K_2CO_3 (392,3 мг, 2,8 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляют диметиламин (14,2 мл, 14,2 ммоль) по каплям при 0°C. Полученную смесь затем нагревают до 40°C и перемешивают в течение ночи, и в этот момент превращение в желаемый продукт наблюдается по ЖХМС. Смесь затем охлаждают до 0°C и добавляют воду. Продукт экстрагируют EtOAc (3×50 мл), и объединенные органические слои промывают водой (3×20 мл), сушат над Na_2SO_4 затем концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (25% EtOAc/петролейный эфир) фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде желтого твердого вещества (0,410 г, 88% выход)

[00287] ИЭР-МС m/z : 493,2 $[M+H]^+$

[00288] Стадия 3: литию 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00289] К раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,520 г, 1,1 ммоль) растворяют в MeOH (8 мл) и воде (1 мл), добавляют $LiOH \cdot H_2O$ (0,089 г, 2,1 ммоль) порциями. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч, и в этот момент ее концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (0,550 г) которое используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

[00290] ИЭР-МС m/z : 465,2 $[M+H]^+$

[00291] Стадия 4: 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00292] К перемешиваемому раствору литию 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-[2-

(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,550 г, 1,2 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (0,282 г, 2,3 ммоль в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (0,889 г, 2,3 ммоль), затем ДИПЭА (0,302 г, 2,2 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1ч, и в этот момент ее разбавляют водой (100 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои собирают и объединяют, затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (65% EtOAc/петролейный эфир), продукт выделяют в виде желтого твердого вещества (0,500 г, 81% выход).

[00293] ИЭР-МС m/z : 531,2 [M+H]⁺

[00294] Разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением C18 хроматографии с обращенной фазой: Колонка Ultimate XB-C18 Column, 16 мкм, 50*250 мм; 15% - 60% ацетонитрил/вода (0,1% МК) за 30 мин; Скорость потока: 65 мл/мин.

[00295] Пик 1_D1 содержит 175 мг не совсем белого твердого вещества.

[00296] Пик 2_D2 Содержит 135 мг не совсем белого твердого вещества.

[00297] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00298] D1: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 50% В - 50% В за 9 мин

[00299] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 5,39 мин; дает не совсем белое твердое вещество (78 мг)

[00300] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 6,67 мин; дает не совсем белое твердое вещество (70 мг)

[00301] D2: Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 10% В - 10% В за 22 мин).

[00302] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): ВУ 12,43 мин; дает белое твердое вещество (43 мг)

[00303] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): ВУ 17,59 мин; дает белое твердое вещество (45 мг)

[00304] Стадия 5: 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00305] К раствору 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-этокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида (0,063 г, 0,1 ммоль), растворенного в ДМФ (3 мл), добавляют LiBr (0,206 г, 2,4 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 1 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00306] Изомер-1_D1E1: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,018 г, 29% выход)

[00307] ИЭР-МС m/z : 517,4 $[M+H]^+$; >98% эи

[00308] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,25 (шс, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,82-7,76 (м, 2H), 7,57-7,51 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 1H), 4,90 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,95-3,91 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,62 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,14 (с, 6H), 1,33-1,11 (м, 3H).

[00309] Изомер-2_D1E2: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,014 г, 21% выход)

[00310] ИЭР-МС m/z : 517,4 $[M+H]^+$; >98% эи

[00311] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,26 (шс, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,84-7,78 (м, 2H), 7,58-7,51 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 1H), 4,89 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,95-3,91 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,62 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,14 (с, 6H), 1,24-1,16 (м, 3H).

[00312] Изомер-3_D2E1: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,010 г, 24% выход)

[00313] ИЭР-МС m/z : 517,4 $[M+H]^+$; >98% эи

[00314] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,43 (шс, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,96 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,85-7,73 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 4,85 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,96 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,90 -3,83 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,47-2,42 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,01 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

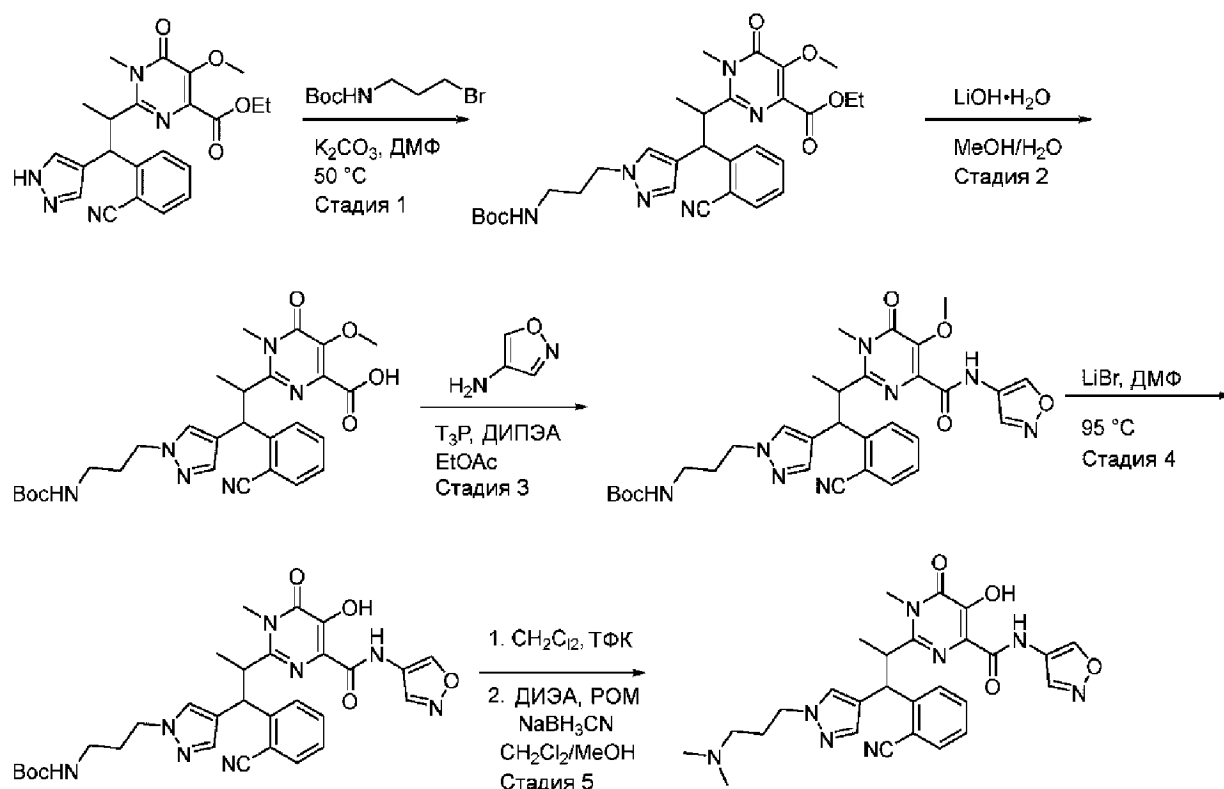
[00315] Изомер-4_D2E2: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,012 г, 26% выход)

[00316] ИЭР-МС m/z : 517,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00317] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,42 (шс, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,85-7,73 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 4,85 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,96 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,90 -3,83 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,47-2,42 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,02 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

[00318] Пример 34

[00319] Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-4-карбоксамид



[00320] Стадия 1: Этил 2-[1-(1-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил}пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00321] К перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,200 г, 0,5 ммоль) и K₂CO₃ (0,131 г, 1,0 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляют трет-бутил N-(3-бромпропил)карбамат (169,5 мг, 0,7 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревают до 50 °С и перемешивают в течение 4 ч, и в этот момент превращение в желаемый продукт наблюдается по ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и продукт экстрагируют ДХМ. Органический слой промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде желтого твердого вещества (0,135 г, 49% выход)

[00322] ИЭР-МС *m/z*: 579,3 [M+H]⁺

[00323] Стадия 2: 2-[1-(1-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил}пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоновой кислоты:

[00324] К раствору этил 2-[1-(1-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил}пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (1,5 г, 2,6 ммоль), растворенного в MeOH (4 мл) и воде (20 мл), добавляют LiOH·H₂O (0,218 г, 5,2 ммоль) порциями. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч, и в этот момент смесь доводят до pH 4 с HCl (водн). Продукт экстрагируют ДХМ и полученный органический слой собирают сушат над Na₂SO₄, затем концентрируют в

вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,3 г) которое используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

[00325] ИЭР-МС m/z : 551,3 [M+H]⁺

[00326] Стадия 3: трет-бутил N-(3-{4-[1-(2-цианофенил)-2-{5-метокси-1-метил-4-[(1,2-оксазол-4-ил)карбамоил]-6-оксопиримидин-2-ил}пропил]пиразол-1-ил}пропил)карбамат:

[00327] К перемешиваемому раствору 2-[1-(1-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил}пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоновой кислоты (1,1 г, 2,0 ммоль), ДИПЭА (1,03 г, 8,0 ммоль) и 1,2-оксазол-4-амин (0,20 г, 2,4 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляют ТЗР (1,27 г, 4,00 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, и в этот момент ее разбавляют водой и продукт экстрагируют EtOAc. Органический слой затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Продукт выделяем хроматографией с обращенной фазой (10% - 80% ацетонитрил/вода (0,1% МК), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (1,0 г, 81% выход)

[00328] ИЭР-МС m/z : 617,3 [M+H]⁺

[00329] Разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением C18 хроматографии с обращенной фазой: Колонка Sunfire Prep C18 OBD Column, 19*100 мм, 5 мкм 10 нм; 53% - 85% MeOH/вода (0,05% МК) за 30 мин; Скорость потока: 25 мл/мин.

[00330] Пик 1_D1 содержит 330 мг не совсем белого твердого вещества.

[00331] Пик 2_D2 Содержит 415 мг не совсем белого твердого вещества.

[00332] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00333] D1: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 10% В - 10% В за 44 мин

[00334] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 29,55 мин; дает белое твердое вещество (125 мг)

[00335] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 37,67 мин; дает белое твердое вещество (120 мг)

[00336] D2: Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; Нех:МТБЭ=1:1 (10 mM NH₃-MeOH), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 12,5 мин).

[00337] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): ВУ 4,87 мин; дает белое твердое вещество (145 мг)

[00338] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): ВУ 7,78 мин; дает белое твердое вещество (148 мг)

[00339] Стадия 4: трет-бутил N-(3-{4-[(1R,2R)-1-(2-цианофенил)-2-{5-метокси-1-метил-4-[(1,2-оксазол-4-ил)карбамоил]-6-оксопиримидин-2-ил}пропил]пиразол-1-ил}пропил)карбамат:

[00340] К раствору трет-бутил N-(3-{4-[(1R,2R)-1-(2-цианофенил)-2-{5-метокси-1-метил-4-[(1,2-оксазол-4-ил)карбамоил]-6-оксопиримидин-2-ил}пропил]пиразол-1-ил}пропил)карбамата (0,125 г, 0,2 ммоль), растворенного в ДМФ (5 мл), добавляют LiBr (0,264 г, 3,0 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 3 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и продукт выделяют хроматографией с обращенной фазой (10% - 80% ацетонитрил/вода (0,1% МК). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют в вакууме с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,100 г, 80% выход).

[00341] ИЭР-МС m/z : 603,3 [M+H]⁺

[00342] Стадия 5: 2-[1-(2-цианофенил)-1-{1-[3-(диметиламино)пропил]пиразол-4-ил}пропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид

[00343] К 0°C перемешиваемому раствору трет-бутил N-(3-{4-[1-(2-цианофенил)-2-{5-гидрокси-1-метил-4-[(1,2-оксазол-4-ил)карбамоил]-6-оксопиримидин-2-ил}пропил]пиразол-1-ил}пропил)карбамата (0,100 г, 0,2 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (0,5 мл) по каплям. Полученную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 1 ч, и в этот момент Завершают снятие защиты Вос, реакцию затем концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт затем растворяют в ДХМ (2 мл) и MeOH (1 мл) и туда добавляют N, N-диизопропилэтиламин (0,064 г, 0,5 ммоль) и параформальдегид (0,120 мг, 1,3 ммоль), затем NaBH₃CN (0,021 г, 0,33 ммоль) порциями. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, и в этот момент добавляют 0,2 мл воды. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00344] Изомер-1_D1E1: Выделяют светло-желтое твердое вещество (0,012г, 12% выход).

[00345] ИЭР-МС m/z : 531,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00346] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,95 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,78-7,80 (м, 2H), 7,63-7,49 (м, 3H), 7,29-7,13 (м, 1H), 4,97 (д, 1H), 4,17-3,96 (м, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,29-2,27 (м, 3H), 2,24-2,20 (м, 5H), 1,92-1,90 (м, 2H), 1,31 (д, 3H).

[00347] Изомер-2_D1E2: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,009 г, 10% выход)

[00348] ИЭР-МС m/z : 531,1 [M+H]⁺; >97% эи

[00349] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,96 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,78-7,80 (м, 2H), 7,63-7,49 (м, 3H), 7,29-7,13 (м, 1H), 4,97 (д, 1H), 4,17-3,96 (м, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,29-2,27 (м, 3H), 2,24-2,20 (м, 5H), 1,92-1,90 (м, 2H), 1,31 (д, 3H).

[00350] Изомер-3_D2E1: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,012 г, 12% выход)

[00351] ИЭР-МС m/z : 531,0 [M+H]⁺; >98% эи

[00352] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,33 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,35 (с, 1H),

8,92 (с, 1H), 8,03- 8,01 (м, 1H), 7,93-7,76 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,79 (д, 1H), 4,15-3,93 (м, 3H), 2,83-2,82 (с, 2H), 2,73-2,72 (м, 6H), 1,98-1,96 (м, 2H), 1,24 (д, 3H).

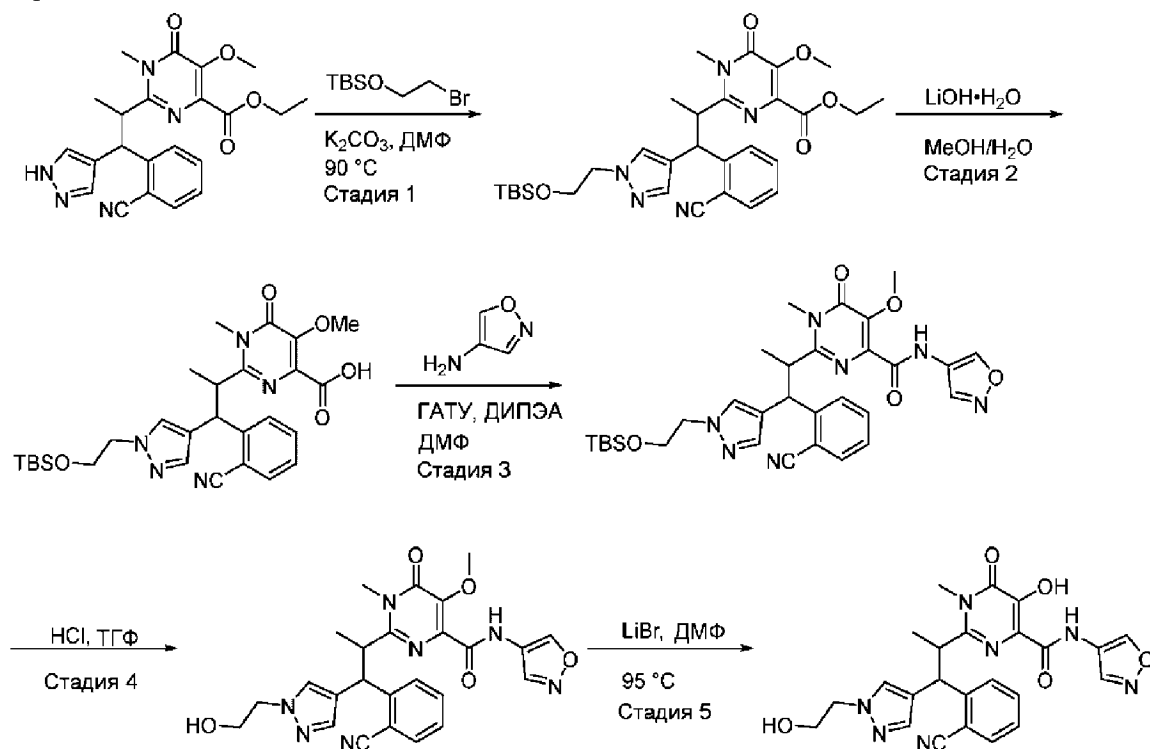
[00353] Изомер-4_D2E2: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,014 г, 10% выход)

[00354] ИЭР-МС m/z : 531,1 $[M+H]^+$; >98% эи

[00355] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,33 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,03- 8,01 (м, 1H), 7,93-7,76 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,79 (д, 1H), 4,15-3,93 (м, 3H), 2,83-2,82 (с, 2H), 2,73-2,72 (м, 6H), 1,98-1,96 (м, 2H), 1,24 (д, 3H).

[00356] Пример 35

[00357] Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида



[00358] Стадия 1: этил 2-[1-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00359] К перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,100 г, 0,2 ммоль) и (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (0,170 мг, 0,7 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют K_2CO_3 (0,098 мг, 0,7 ммоль). Полученную смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение ночи, и в этот момент реакцию охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой. Продукт экстрагируют ДХМ и объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли затем сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают преп-ТСХ,

продукт выделяют в виде желтого твердого вещества (0,090 г, 65% выход).

[00360] ИЭР-МС m/z : 580,3 [M+H]⁺.

[00361] Стадия 2: литио 2-[1-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00362] К раствору этил 2-[1-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,300 г, 0,5 ммоль), растворенного в MeOH (5 мл) и воде (1 мл), добавляют LiOH·H₂O (0,033 г, 0,8 ммоль) порциями. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч, и в этот момент ее концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (0,280 г) который используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

[00363] ИЭР-МС m/z : 552,4 [M-Li+H]⁺

[00364] Стадия 3: 2-[1-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00365] К перемешиваемому раствору литио 2-[1-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,280 г, 0,5 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (0,090 г, 0,75 ммоль в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (0,477 г, 1,3 ммоль), затем ДИПЭА (0,260 г, 2,01 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, в этот момент ее разбавляют водой (100 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (10% - 80% ацетонитрил/вода (0,1% МК), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,200 г, 64% выход)

[00366] ИЭР-МС m/z : 618,3 [M+H]⁺

[00367] Стадия 4: 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00368] К перемешиваемому раствору 2-[1-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида (0,700 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют водн. HCl (2 мл) по каплям. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, и в этот момент продукт экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме.

[00369] ИЭР-МС m/z : 504,2 [M+H]⁺

[00370] Разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением хроматографии с обращенной фазой: колонка Xselect CSH F-Phenyl OBD Column, 19*250, 5 мкм; 61% - 65% MeOH/вода (0,1% МК) в 10 мин; Скорость потока: 25 мл/мин.

[00371] Пик 1_D1 содержит 210 мг не совсем белого твердого вещества.

[00372] Пик 2_D2 содержит 160 мг не совсем белого твердого вещества.

[00373] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00374] D1: Колонка: NB_Lux 5 мкм i-Cellulose-5, 2,12*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 24 мин

[00375] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 16,75 мин; дает белое твердое вещество (85 мг)

[00376] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 20,2 мин; дает белое твердое вещество (86 мг)

[00377] D2: Колонка: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм; Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 11 мин).

[00378] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): ВУ 2,00 мин; дает белое твердое вещество (58 мг)

[00379] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): ВУ 6,00 мин; дает белое твердое вещество (25 мг)

[00380] Стадия 5: 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00381] К раствору 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида (0,085 мг, 0,2 ммоль), растворенного в ДМФ (3 мл), добавляют LiBr (0,220 мг, 2,5 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 1 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00382] Изомер-1_D1E1: Выделяют белое твердое вещество (0,025 г, 30% выход).

[00383] ИЭР-МС m/z : 490,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00384] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,18 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,65-7,50 (м, 3H), 7,21 (т, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,87 (т, 1H), 4,10 (т, 2H), 3,71 (кв, 2H), 3,60 (с, 3H), 1,33 (д, 3H).

[00385] Изомер-2_D1E2: Выделяют белое твердое вещество (0,026 г, 30% выход)

[00386] ИЭР-МС m/z : 490,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00387] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,18 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,65-7,51 (м, 3H), 7,26-7,15 (м, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,87 (т, 1H), 4,11 (т, 3H), 3,71 (кв, 2H), 3,60 (с, 3H), 1,33 (д, 3H).

[00388] Изомер-3_D2E1: Выделяют белое твердое вещество (0,020 г, 35% выход)

[00389] ИЭР-МС m/z : 490,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00390] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,23 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,85-7,77 (м, 2H), 7,54-7,43 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,84 (д, 1H), 4,73 (т, 1H), 4,10-3,91 (м, 3H), 3,54 (кв, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,16 (д, 3H).

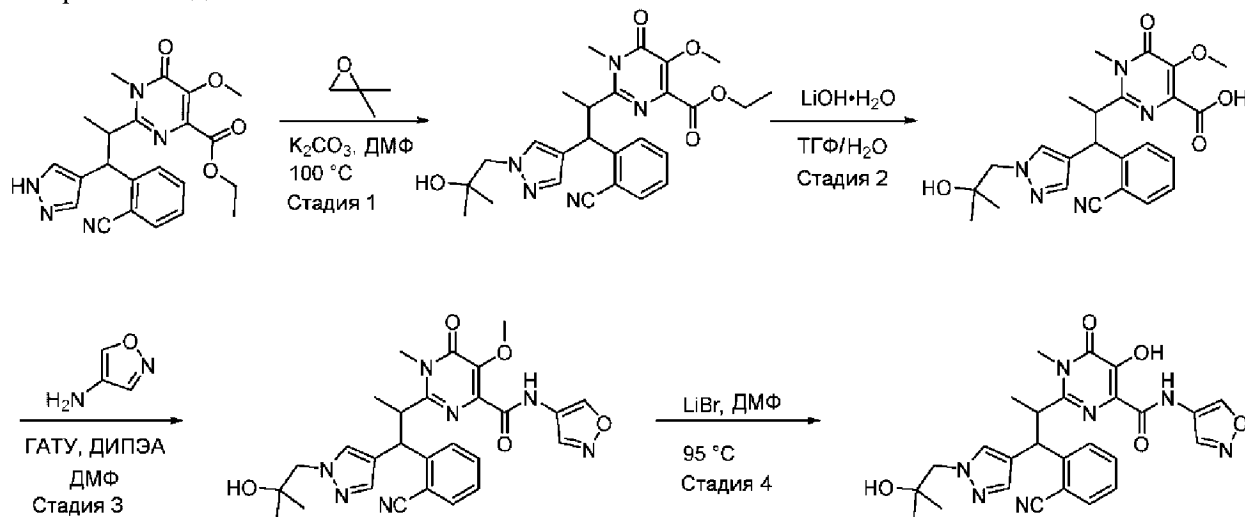
[00391] Изомер-4_D2E2: Выделяют белое твердое вещество (0,021 г, 34% выход)

[00392] ИЭР-МС m/z : 490,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00393] ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,23 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,88-7,74 (м, 2H), 7,54-7,43 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,84 (д, 1H), 4,73 (т, 1H), 4,10-3,91 (м, 3H), 3,54 (кв, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,16 (д, 3H).

[00394] Пример 36

[00395] Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида



[00396] Стадия 1: этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00397] К раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (2,0 г, 4,8 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют 2,2-диметилоксиран (0,7 г, 9,5 ммоль) и K_2CO_3 (2,0 г, 14,2 ммоль). Полученную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение ночи. Раствор затем охлаждают до кт, фильтруют и очищают хроматографией с обращенной фазой (15% - 60% ацетонитрил/вода (0,1% МК) фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,4 г, 60% выход)

[00398] ИЭР-МС m/z : 494,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00399] Стадия 2: 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновой кислоты:

[00400] К перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (1,4 г, 2,8 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляют $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,2 г, 5,7 ммоль) в H_2O (7 мл). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч, и в этот момент ее концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,900 г) который используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки

[00401] ИЭР-МС m/z : 466,1 [M+H]⁺

[00402] Стадия 3: 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00403] К перемешиваемому раствору 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновой кислоты (0,900 г, 1,9 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (0,276 г, 2,3 ммоль в ДМФ (15 мл) добавляют ГАТУ (1,5 г, 3,8 ммоль) затем ДИПЭА (0,987 г, 7,6 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, и в этот момент ее разбавляют водой (100 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (15% - 65% ацетонитрил/вода (0,1% МК) фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,726 г, 72% выход).

[00404] ИЭР-МС m/z : 532,1 [M+H]⁺

[00405] Разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением C18 хроматографии с обращенной фазой: Колонка Welch Ultimate AQ-C18 Column, 50*250, 5 мкм; 15% - 65% MeOH/вода (0,1% МК) за 30 мин; Скорость потока: 25 мл/мин.

[00406] Пик 1_D1 содержит 285 мг не совсем белого твердого вещества.

[00407] Пик 2_D2 содержит 171 мг не совсем белого твердого вещества.

[00408] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00409] D1: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 10% В - 10% В за 34 мин

[00410] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 20,82 мин; дает белое твердое вещество (121 мг)

[00411] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 27,14 мин; дает белое твердое вещество (108 мг)

[00412] D2: Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 10,5 мин).

[00413] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): ВУ 5,43 мин; дает белое твердое вещество (80 мг)

[00414] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): ВУ 7,78 мин; дает белое твердое вещество (81 мг)

[00415] Стадия 4: 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00416] К раствору 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксида (0,121 мг, 0,2 ммоль), растворенного в ДМФ (5 мл), добавляют LiBr (0,395

мг, 4,6 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 1 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00417] Изомер-1_D1E1: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,077 г, 65% выход)

[00418] ИЭР-МС m/z : 518,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00419] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,19 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,84-7,79 (м, 2H), 7,62-7,54 (м, 3H), 7,23-7,19 (м, 1H), 5,05-5,02 (д, 1H), 4,12-4,07 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 1,34-1,33 (д, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (с, 3H).

[00420] Изомер-2_D1E2: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,077 г, 73% выход)

[00421] ИЭР-МС m/z : 518,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00422] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,19 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,84-7,79 (м, 2H), 7,62-7,54 (м, 3H), 7,23-7,19 (м, 1H), 5,05-5,02 (д, 1H), 4,12-4,07 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 1,34-1,33 (д, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (с, 3H).

[00423] Изомер-3_D2E1: Выделяют белое твердое вещество (0,046 г, 59% выход)

[00424] ИЭР-МС m/z : 518,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00425] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,25 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,02-8,00 (м, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,85-4,83 (д, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,85-3,76 (м, 2H), 3,49 (с, 3H), 1,21-1,19 (д, 3H), 0,84-0,82 (д, 6H).

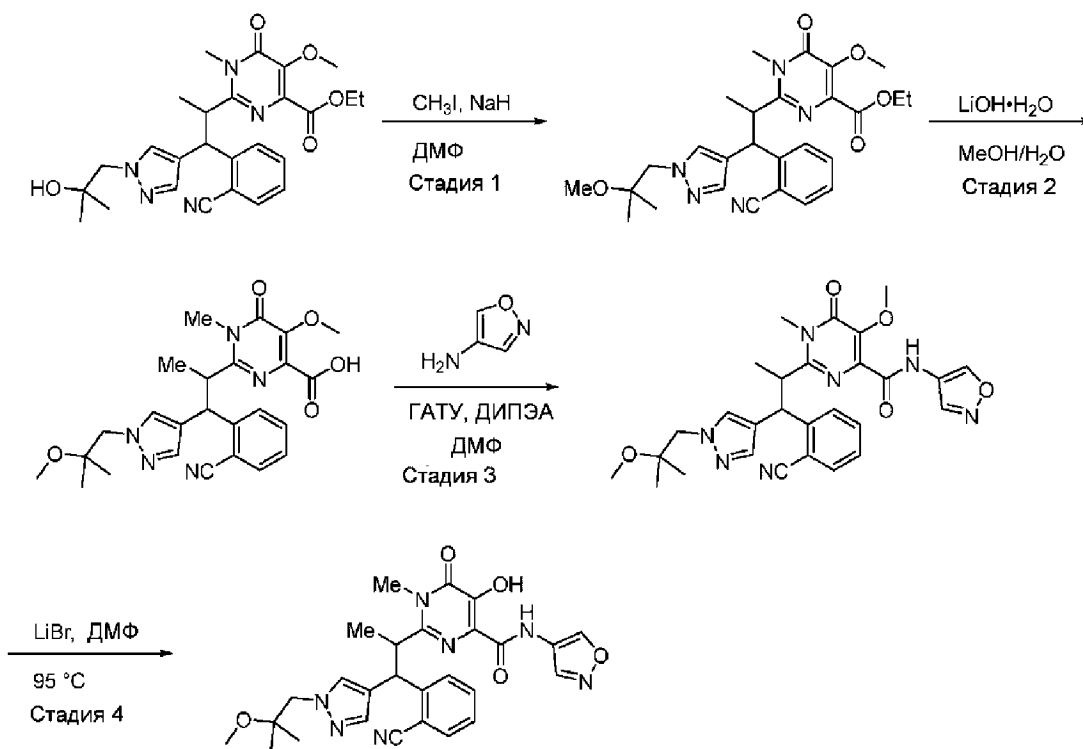
[00426] Изомер-4_D2E2: Выделяют белое твердое вещество (0,044 г, 56% выход)

[00427] ИЭР-МС m/z : 518,3 $[M+H]^+$; >98% эи

[00428] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,25 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,02-8,00 (м, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,85-4,83 (д, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,85-3,76 (м, 2H), 3,49 (с, 3H), 1,21-1,19 (д, 3H), 0,84-0,82 (д, 6H).

[00429] Пример 37

[00430] Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-метокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида



[00431] Стадия 1: этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-метокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00432] К 0°C перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (2,0 г, 4,1 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют гидрид натрия (0,2 г, 8,1 ммоль) порциями. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляют йодметан (0,7 г, 4,9 ммоль) и полученную смесь нагревают до кт затем перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH_4Cl (водн., 40 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (20% - 60% ацетонитрил/вода (0,1% МК), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (1,6 г, 78% выход).

[00433] ИЭР-МС m/z : 508,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00434] Стадия 2: 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-метокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00435] К перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-метокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (1,6 г, 3,15 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,3 г, 6,3 ммоль) в H_2O (10 мл). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч, и в этот момент смесь доводят до pH 5 with HCl (водн). Продукт экстрагируют EtOAc , и полученный органический слой собирают сушат над Na_2SO_4 затем концентрируют в вакууме.

Неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (10% - 50% ацетонитрил/вода (0,1% МК), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,843 г, 55% выход)

[00436] ИЭР-МС m/z : 480,3 [M+H]⁺

[00437] Стадия 3: 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-метокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00438] К перемешиваемому раствору 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(2-метокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,843 г, 1,8 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (0,254 г, 2,1 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют ГАТУ (1,3 г, 3,5 ммоль), затем ДИПЭА (0,909 г, 7,0 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, и в этот момент ее разбавляют водой (100 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (20% - 65% ацетонитрил/вода (0,1% МК), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,722 г, 75% выход).

[00439] ИЭР-МС m/z : 546,2 [M+H]⁺

[00440] Разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением C18 хроматографии с обращенной фазой: Колонка Welch Ultimate AQ-C18 Column, 50*250, 5 мкм; 15% - 60% MeOH/вода (0,1% МК) за 30 мин; Скорость потока: 25 мл/мин.

[00441] Пик 1_D1 содержит 324 мг светло-желтого твердого вещества.

[00442] Пик 2_D2 Содержит 250 мг светло-желтого твердого вещества.

[00443] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00444] D1: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (10 мМ NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В t-о 30% В за 8 мин

[00445] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 4,63 мин; дает светло-желтое твердое вещество (105 мг)

[00446] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 6,13 мин; дает светло-желтое твердое вещество (118 мг)

[00447] D2: Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 13,5 мин).

[00448] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): ВУ 6,62 мин; дает светло-желтое твердое вещество (95 мг).

[00449] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): ВУ 10,61 мин; дает светло-желтое твердое вещество (100 мг).

[00450] Стадия 4: 2-[1-(2-цианопенил)-1-[1-(2-метокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00451] К раствору 2-[1-(2-цианопенил)-1-[1-(2-метокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид (0,105 мг, 0,2 ммоль), растворенного в ДМФ (5 мл), добавляют LiBr (0,334 г, 3,8 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 1 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00452] Изомер-1_D1E1: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,055 г, 54% выход).

[00453] ИЭР-МС m/z : 532,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00454] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,19 (с, 1H), 10,48(с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,83-7,81 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 3H), 7,22-7,19 (м, 1H), 5,03-5,00 (д, 1H), 4,09-4,08 (м, 3H), 3,61(с, 3H), 3,16 (с, 3H), 1,34-1,32 (д, 3H), 1,05-1,02 (д, 6H).

[00455] Изомер-2_D1E2: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,064 г, 55% выход)

[00456] ИЭР-МС m/z : 532,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00457] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,19 (с, 1H), 10,48(с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,83-7,81 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 3H), 7,22-7,19 (м, 1H), 5,03-5,00 (д, 1H), 4,09-4,08 (м, 3H), 3,61(с, 3H), 3,16 (с, 3H), 1,34-1,32 (д, 3H), 1,05-1,02 (д, 6H).

[00458] Изомер-3_D2E1: Выделяют белое твердое вещество (0,037 г, 39% выход)

[00459] ИЭР-МС m/z : 532,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00460] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,25 (с, 1H), 10,49(с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,04-8,02 (м, 1H), 7,85-7,79(м, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,86-4,83 (д, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,22-1,20(д, 3H), 0,83-0,81 (д, 6H).

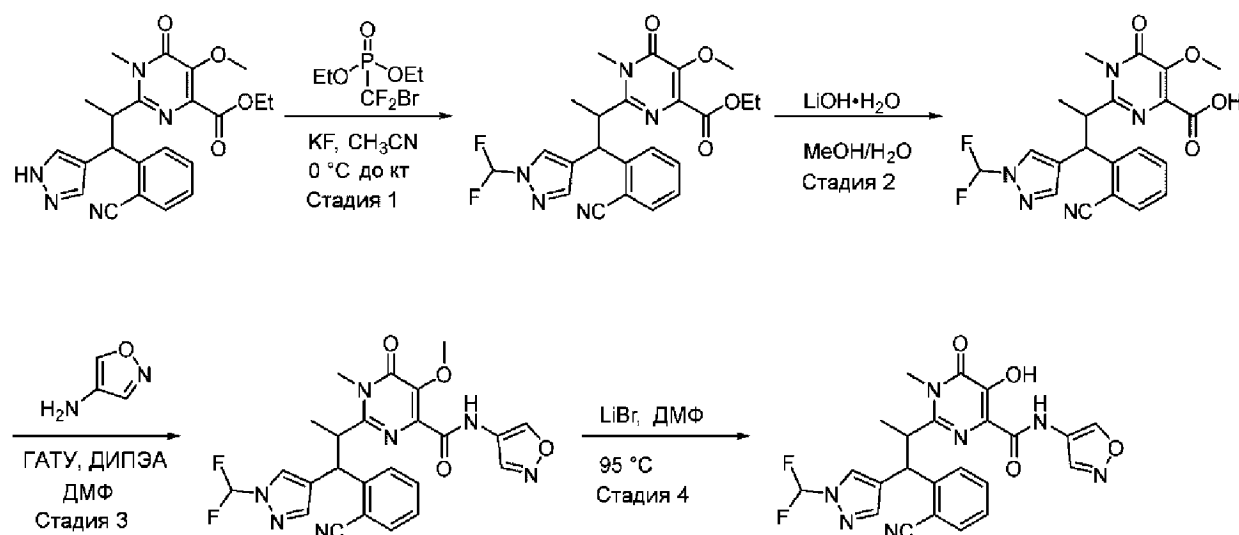
[00461] Изомер-4_D2E2: Выделяют белое твердое вещество (0,045 г, 46% выход)

[00462] ИЭР-МС m/z : 532,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00463] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,25 (с, 1H), 10,49(с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,04-8,02 (м, 1H), 7,85-7,79(м, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,86-4,83 (д, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,22-1,20(д, 3H), 0,83-0,81 (д, 6H).

[00464] Пример 38

[00465] Синтез 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00466] Стадия 1: этил 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00467] К 0°С перемешиваемой смеси этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (1,0 г, 2,4 ммоль) и KF (0,21 г, 3,6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют диэтил (бромдифторметил)фосфонат (0,95 г, 3,6 ммоль) по каплям. Полученную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение ночи, и в этот момент реакцию разбавляют H₂O и продукт экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта (1,20 г) который используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки

[00468] ИЭР-МС m/z : 572,2 [M+H]⁺

[00469] Стадия 2: 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновая кислота:

[00470] К 0°С перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (1,7 г, 3,6 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют LiOH·H₂O (0,23 г, 5,4 ммоль) в H₂O (3 мл). Полученный раствор нагревают до кт и перемешивают в течение 3 ч, и в этот момент смесь доводят до pH 5 с HCl (водн) и продукт экстрагируют ДХМ. Полученный органический слой промывают H₂O, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,920 г) который используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

[00471] ИЭР-МС m/z : 441,1 [M+H]⁺

[00472] Стадия 3: 2-[1-(2-цианофенил)-1-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00473] К 0°С перемешиваемому раствору 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновой кислоты (1,23 г, 2,73 ммоль) и гидрохлорида 1,2-

оксазол-4-амин (0,361 г, 3,0 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляют ГАТУ (1,35 г, 3,6 ммоль), затем ДИПЭА (1,77 г, 13,7 ммоль) по каплям. Полученную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 1,5 ч, и в этот момент ее очищают хроматографией с обращенной фазой (0% - 100% ацетонитрил/вода (0,1% МК)), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (1,20 г, 85% выход)

[00474] ИЭР-МС m/z : 510,4 [M+H]⁺

[00475] Разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением C18 хроматографии с обращенной фазой: Колонка XBridge Shield RP18 OBD Column, 19*150 мм, 5 мкм; 34% - 37% MeOH/вода (10 mM NH₄HCO₃) за 8 мин; Скорость потока: 25 мл/мин.

[00476] Пик 1_D1 содержит 700 мг светло-желтого твердого вещества

[00477] Пик 2_D2 Содержит 300 мг светло-желтого твердого вещества

[00478] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00479] D1: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2 mM NH₃-MeOH), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 10% В - 10% В за 13 мин

[00480] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 8,37 мин; дает светло-желтое твердое вещество (285 мг)

[00481] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 10,82 мин; дает светло-желтое твердое вещество (260 мг)

[00482] D2: Колонка: CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; Нех:МТБЭ=1:1 (0,1% ДЭА), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 4 мин).

[00483] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): ВУ 1,45 мин; дает светло-желтое твердое вещество (145 мг)

[00484] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): ВУ 2,51 мин; дает светло-желтое твердое вещество (110 мг)

[00485] Стадия 4: 2-[(1-(2-цианофенил)-1-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00486] К раствору 2-[(1-(2-цианофенил)-1-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида (0,145 мг, 0,3 ммоль), растворенного в ДМФ (5 мл), добавляют LiBr (0,494 г, 5,7 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 2 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00487] Изомер-1_D1E1: Выделяют белое твердое вещество (0,141 г, 50% выход)

[00488] ИЭР-МС m/z : 496,1 [M+H]⁺; >98% эн

[00489] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,17 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,29 (с, 1H),

8,87 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,99-7,80 (м, 3H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,23 (т, 1H), 5,10 (д, 1H), 4,22-4,18 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 1,33 (д, 3H).

[00490] Изомер-2_D1E2: Выделяют белое твердое вещество (0,093 г, 36% выход)

[00491] ИЭР-МС m/z : 496,1 $[M+H]^+$; >98% эи

[00492] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,17 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,86-7,81 (м, 2H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,25 (т, 1H), 5,10 (д, 1H), 4,23-4,20 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,33 (д, 3H).

[00493] Изомер-3_D2E1: Выделяют белое твердое вещество (0,052 г, 36% выход)

[00494] ИЭР-МС m/z : 496,1 $[M+H]^+$; >98% эи

[00495] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,24 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,10-7,78 (м, 4H), 7,63-7,49 (м, 3H), 4,98 (д, 1H), 4,09-4,06 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 1,18-1,16 (м, 3H).

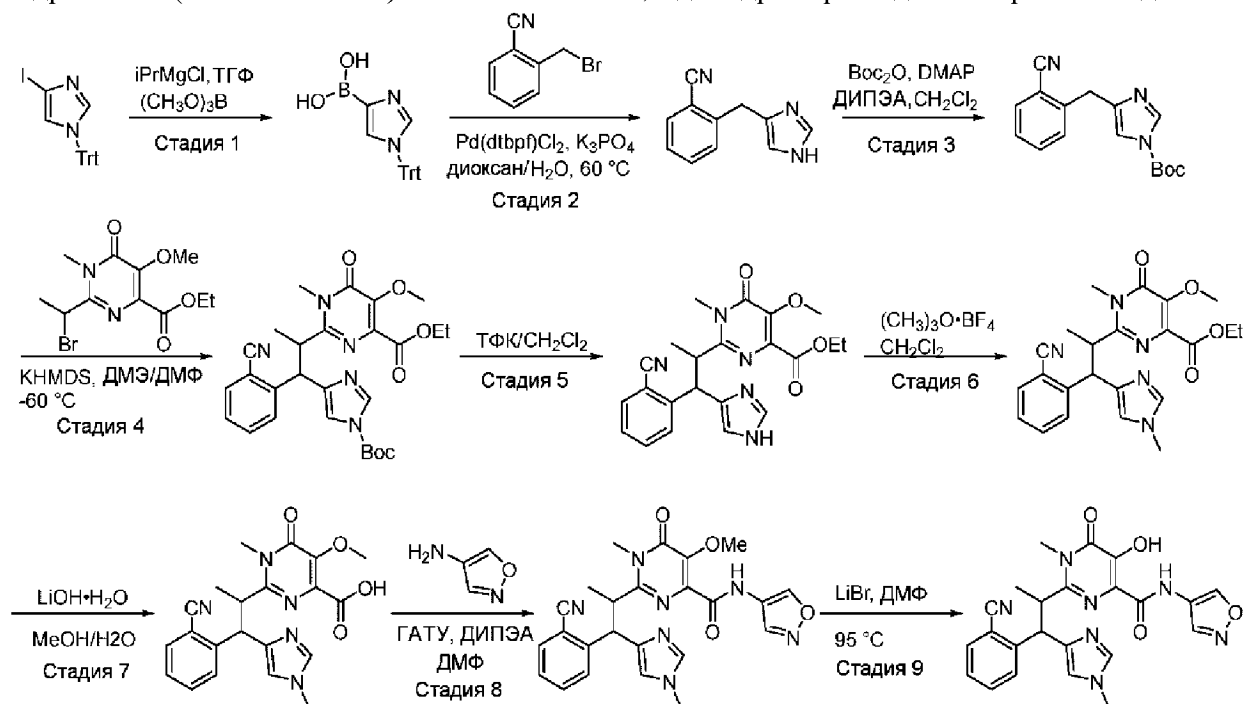
[00496] Изомер-4_D2E2: Выделяют белое твердое вещество (0,047 г, 44% выход)

[00497] ИЭР-МС m/z : 496,1 $[M+H]^+$; >98% эи

[00498] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,23 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,00 (д, 2H), 7,88-7,77 (м, 2H), 7,62-7,48 (м, 3H), 5,01 (д, 1H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 1,17 (д, 3H).

[00499] Пример 39

[00500] Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида



[00501] Стадия 1: 1-(трифенилметил)имидазол-4-илбороновой кислоты:

[00502] К перемешиваемому раствору 4-йод-1-(трифенилметил)имидазола (6,6 г, 15 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляют хлор(изопропил)магний (9 мл, 177 ммоль) по каплям при 0°C. Эту смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C, и в этот момент триметилборат (2,36 г, 22,7 ммоль) добавляют по каплям в течение 5 мин при 0°C.

Полученную смесь затем нагревают до кт и перемешивают в течение 30 мин, и в этот момент ее повторно охлаждают до 0°C и гасят добавлением насыщ. хлорида аммония (водн.) (50 мл). Продукт экстрагируют EtOAc (2 x100 мл), и органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества который используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

[00503] ИЭР-МС m/z : 572,2 [M+H]⁺

[00504] Стадия 2: 2-(1H-имидазол-4-илметил)бензонитрил:

[00505] К перемешиваемой смеси 2-(бромметил)бензонитрила (2,0 г, 10 ммоль) и (1-(трифенилметил)имидазол-4-илбороновой кислоты) (4,7 г, 13 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (50 мл) и воде (10 мл) добавляют гидрат трехосновного фосфата калия (4,33 г, 20 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(ди-*т*-бутилфосфино)ферроцен]палладий(II) (0,532 г, 0,8 ммоль). Полученную смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение 2 ч, затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры и разбавляют водой. Продукт экстрагируют EtOAc и органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают колоночной ВЭЖХ на силикагеле (10% - 100% ацетонитрил/вода), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде желтого масла (1,20 г, 64% выход)

[00506] ИЭР-МС m/z : 184,2 [M+H]⁺

[00507] Стадия 3: трет-бутил 4-[(2-цианофенил)метил]имидазол-1-карбоксилат:

[00508] К 0°C перемешиваемому раствору 2-(1H-имидазол-4-илметил)бензонитрила (1,2 г, 6,55 ммоль) в ДХМ добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (2,86 г, 13 ммоль), затем 4-диметиламинопиридин (0,08 г, 0,7 ммоль) и ДИПЭА (2,54 г, 19,7 ммоль) по каплям. Полученную смесь затем нагревают до кт и перемешивают в течение 2 ч, и в этот момент ее охлаждают до 0°C и гасят водой. Продукт экстрагируют ДХМ (3x30 мл) и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде желтого масла (0,801 г, 43% выход)

[00509] ИЭР-МС m/z : 284,2 [M+H]⁺

[00510] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,91 (д, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,66 (т, J=7,7 Гц, 1,4 Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 7,18 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 1,37 (с, 9H).

[00511] Стадия 4: (этил 2-{1-[1-(трет-бутоксикарбонил)имидазол-4-ил]-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил}-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат):

[00512] К -65°C перемешиваемому раствору (трет-бутил 4-[(2-цианофенил)метил]имидазол-1-карбоксилата) (0,830 г, 2,9 ммоль), этил 2-(1-бромэтил)-5-

метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,935 г, 2,9 ммоль) в ДМФ (3 мл) и 1,2-диметоксиэтана (6 мл) добавляют бис(триметилсилил)амид калия (0,87 мл, 3,8 ммоль) по каплям в течение более 5 мин. Полученную смесь перемешивают в течение 40 мин при -65°C , и в этот момент образование желаемого продукта наблюдают по ЖХМС, и в этот момент реакцию гасят при -65°C насыщ. хлоридом аммония (водн.). Продукт экстрагируют EtOAc (3×100 мл) и объединенные органические слои промывают водой затем насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают колоночной ВЭЖХ на силикагеле (10% - 100% ацетонитрил/вода) фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде желтого твердого вещества (0,502 г, 33% выход)

[00513] ИЭР-МС m/z : 522,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00514] Стадия 5: этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00515] К перемешиваемому раствору этил 2-{1-[1-(трет-бутоксикарбонил)имидазол-4-ил]-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил}-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,810 г, 1,6 ммоль) в ДХМ (10 мл). Этот раствор охлаждают до 0°C и ТФК (3 мл) добавляют по каплям. Полученную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (3% MeOH/ДХМ), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде желтого твердого вещества (0,610 г, 93% выход)

[00516] ИЭР-МС m/z : 422,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00517] Стадия 6: этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1-метилимидазол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00518] К перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,410 г, 1,0 ммоль), в ДХМ (5 мл) добавляют тетрафторборат триметиллоксония (0,173 мг, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, и в этот момент превращение в желаемый продукт наблюдается по ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до 0°C и гасят H_2O . Продукт экстрагируют ДХМ (3×30 мл) и объединенные органические слои промывают водой затем насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают преп-ТСХ (50% EtOAc/пет. эфир) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (0,310 г, 70% выход)

[00519] ИЭР-МС m/z : 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00520] Стадия 7: 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1-метилимидазол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат

[00521] К раствору этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1-метилимидазол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,310 г, 0,7 ммоль),

растворенного в MeOH (5 мл) и воде (1 мл), добавляют LiOH·H₂O (0,060 г, 1,4 ммоль) порциями. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч, и в этот момент ее концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (0,330 г) который используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

[00522] ИЭР-МС m/z : 408,1 [M+H]⁺

[00523] Стадия 8: 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1-метилимидазол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида:

[00524] К перемешиваемому раствору 2-[1-(2-цианофенил)-1-(1-метилимидазол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоновой кислоты (0,270 г, 0,7 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (0,067 г, 0,8 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют N, N-диизопропилэтиламин (0,257 г, 2,0 ммоль) по каплям, затем 2,4,6-трипропил-2,4,6-триоксо-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан (0,422 мг, 1,3 ммоль). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, и в этот момент ее разбавляют водой (20 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (7% MeOH/ДХМ), продукт выделяют в виде желтого твердого вещества (0,305 г, 97% выход).

[00525] ИЭР-МС m/z : 474,2 [M+H]⁺

[00526] Разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением C18 хроматографии с обращенной фазой: колонка Xselect CSH F-Phenyl OBD, 5 мкм, 19*250 мм; 17% - 24% ацетонитрил/вода (0,1% МК) за 10 мин; Скорость потока: 25 мл/мин.

[00527] Пик 1_D1 содержит 95 мг не совсем белого твердого вещества

[00528] Пик 2_D2 Содержит 85 мг не совсем белого твердого вещества

[00529] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00530] D1: Колонка: Chiralpak IE, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,1% ТФК), Подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 40% В - 40% В за 10,5 мин

[00531] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 5,27 мин; дает не совсем белое твердое вещество (40 мг)

[00532] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 7,11 мин; дает не совсем белое твердое вещество (42 мг)

[00533] D2: Колонка: CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм; Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: MeOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 12 мин).

[00534] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): ВУ 5,24 мин; дает белое твердое вещество (45 мг)

[00535] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): ВУ 6,8 мин; дает белое твердое вещество (40 мг)

[00536] Стадия 9: 2-[1-1-(2-цианофенил)-1-(1-метилимидазол-4-ил)пропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида:

[00537] К раствору 2-[(1-1-(2-цианофенил)-1-(1-метилимидазол-4-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида (0,040 г, 0,084

ммолей), растворенного в ДМФ (2 мл), добавляют LiBr (0,147 г, 1,7 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 1 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00538] Изомер-1_D1E1: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,016 г, 41% выход)

[00539] ИЭР-МС m/z : 460,0 $[M+H]^+$; 90% эи

[00540] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,46 (шс, 1H), 10,01 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,98 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), δ 7,89 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=7,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,82-7,71 (м, 2H), 7,53 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,29-4,16 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 1,22 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)

[00541] Изомер-2_D1E2: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,010 г, 26% выход)

[00542] ИЭР-МС m/z : 460,0 $[M+H]^+$; >98% эи

[00543] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,58 (шс, 1H), 10,05 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,97 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91-7,82 (м, 2H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,52 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,36-4,18 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 1,22 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

[00544] Изомер-3_D2E1: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,009 г, 21% выход)

[00545] ИЭР-МС m/z : 460,0 $[M+H]^+$; >96% эи

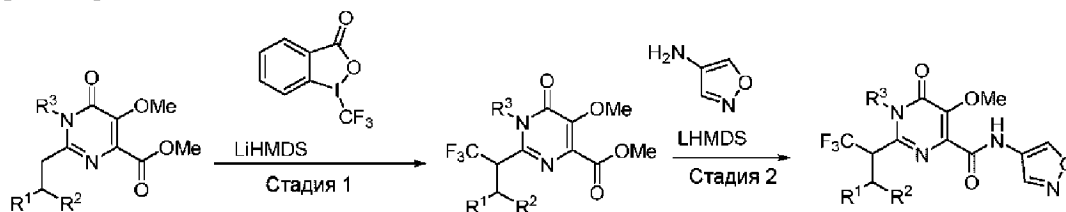
[00546] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,70 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,26 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,97-7,87 (м, 2H), 7,68 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,40 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,23 (дд, $J=10,7$, 6,6 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 1,09 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

[00547] Изомер-4_D2E2: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,006 г, 14% выход)

[00548] ИЭР-МС m/z : 460,0 $[M+H]^+$; >98% эи

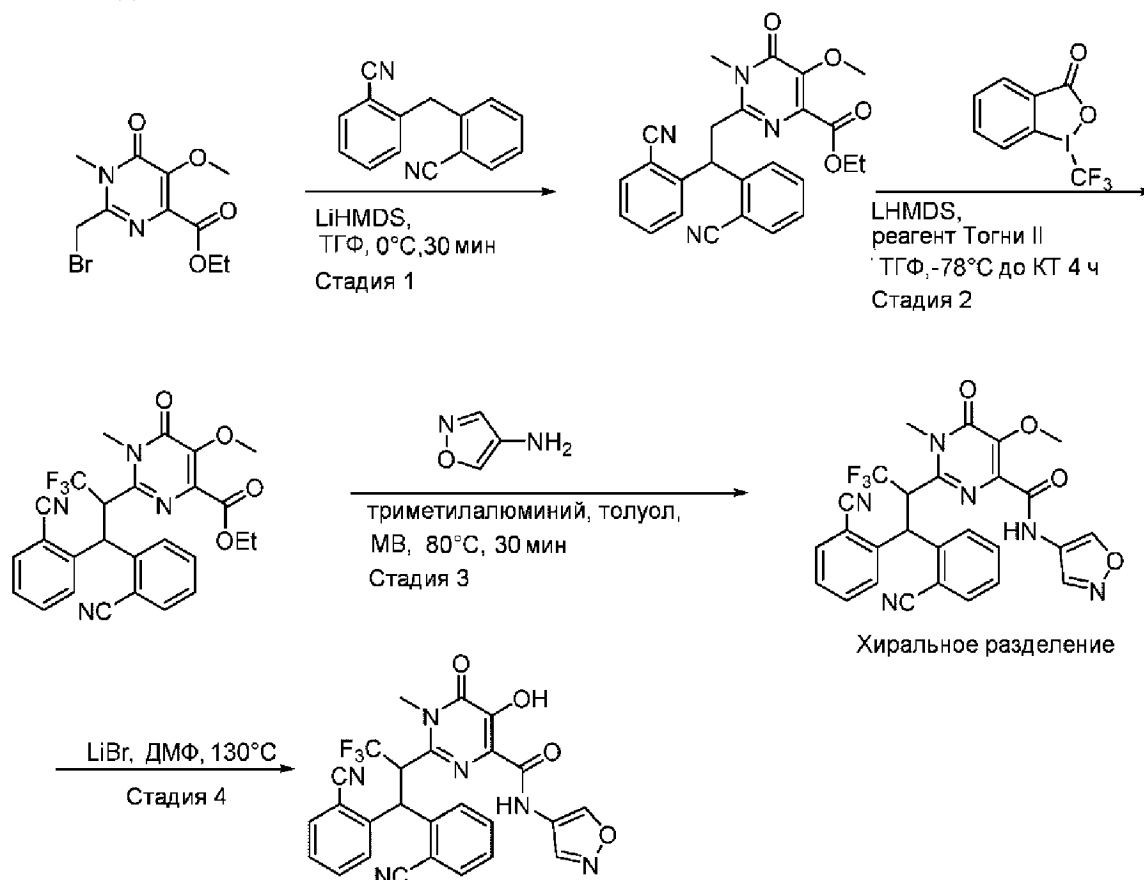
[00549] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,65 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,25 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,99-7,86 (м, 2H), 7,68 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,40 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,23 (дд, $J=10,6$, 6,5 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 1,09 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

[00550] Схема С.



[00551] Пример 40

[00552] Синтез 2-(3-(2-Цианофенил)-1,1,1-трифтор-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-*N*-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида



[00553] Стадия 1: 2-((1-Метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)бензонитрил:

[00554] Смесь 2-(Бромметил)бензонитрила (25,0 г, 127,51 ммоль), (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (16,05 г, 127,5 ммоль) и карбоната натрия (27,0 г, 255,1 ммоль) в смеси толуол:этанол:вода (7:3:4, 350 мл) продувают в течение 20 минут газообразным аргонem. Добавляют Pd(PPh₃)₄ (7,36 г, 6,4 ммоль) и продувку продолжают в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревают в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь фильтруют через слой Целита и фильтрат промывают EtOAc (3×500 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (500 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (20 г, 79%).

[00555] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3,76 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=10,4 Гц, 2H), 7,65 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1H).

[00556] Стадия 2: Этил 2-(2-(2-цианофенил)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00557] К раствору 1M LiHMDS в ТГФ (32,75 мл, 32,8 ммоль), охлажденному до -78°C в атмосфере азота, 2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)бензонитрил (5,1 г, 26,2

ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляют по каплям при -78°C , и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 минут. Этил 2-(бромметил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат (4,0 г, 13,1 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют по каплям при -78°C и перемешивают в течение 10 минут. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), добавляют воду (100 мл) и реакционную смесь экстрагируют EtOAc (2×250 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с ОФ с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,52 г, 9%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[00558] ЖХМС: m/z 422,2 [$\text{M}^+ + 1$].

[00559] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 3,49-3,52 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,71-3,73 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 4,26 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,92-4,96 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,61 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H).

[00560] Стадия 3: Этил 2-(3-(2-цианофенил)-1,1,1-трифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00561] Раствор этил 2-(2-(2-цианофенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат (1,3 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (13 мл) охлаждают до -78°C в атмосфере азота. Туда по каплям добавляют 1M LiHMDS в ТГФ (6,17 мл, 6,2 ммоль) при -78°C и перемешивают в течение 35 минут. Реагент Тогни II 60% масс. (1,56 г, 4,9 ммоль) добавляют при -78°C и реакционную смесь перемешивают при -50°C в течение 10 минут, затем при 0°C в течение 10 минут. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), добавляют воду (50 мл) и реакционную смесь экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с ОФ с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (1,19 г, 78%) в виде желтого твердого вещества.

[00562] Изомер-1 (D1) ЖХМС: m/z : 490,2 [$\text{M}^+ + 1$].

[00563] Изомер-2 (D2) ЖХМС: m/z : 490,2 [$\text{M}^+ + 1$].

[00564] Стадия 4: 2-(3-(2-цианофенил)-1,1,1-трифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00565] Раствор этил 2-(3-(2-цианофенил)-1,1,1-трифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (1,2 г, 2,5 ммоль), изоксазоламина (0,314 г, 3,7 ммоль) в толуоле (12 мл) охлаждают до 0°C . Раствор триметилалюминия (2,45 мл, 2M в толуоле, 4,9 ммоль) добавляют при 0°C . Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 1 часа при микроволновом облучении. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), добавляют водный насыщенный бикарбонат натрия (20 мл), и реакционную смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл).

Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с получением рацемической смеси указанного в заголовке соединения (1,19 г, неочищенное).

[00566] Диастереомерную смесь (1,19 г) разделяют с применением ВЭЖХ с обращенной фазой с получением двух отдельных диастереомеров в виде D1 (0,150 г) и D2 (0,150 г).

[00567] Изомер-1 (D1)_ЖХМС: m/z : 528,0 [M^+ +1].

[00568] Изомер-2 (D2)_ЖХМС: m/z : 528,3 [M^+ +1].

[00569] Изомер-1 (D1): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,70 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 5,33 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 5,36-5,46 (м, 1H), 7,31 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,62-7,66 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,45 (с, 1H).

[00570] Изомер-2 (D2): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,61 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 5,28 (шс, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,77-7,84 (м, 2H), 8,30 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,72 (с, 1H).

[00571] Способ хиральной ВЭЖХ:

[00572] Диастереомеры указанного в заголовке соединения разделяют хиральной СЖХ [D1: (CHIRALPAK IH (250*21) мм, 5 μ ; метанол в жидком CO_2 +0,1% ДЭА)] и [D2: (CHIRALPAK IC(250*4,6) мм, ИПС:АЦН (50:50) в жидком CO_2 +0,1% ДЭА] с получением энантиоочищенных соединений.

[00573] Хиральная ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=11,25 (97%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=14,03 (99%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ= 4,44 (95%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,91 (100%).

[00574] Стадия 5: 2-(3-(2-Цианофенил)-1,1,1-трифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00575] К раствору 2-(3-(2-Цианофенил)-1,1,1-трифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида (0,06 г, 0,1 ммоль) в ДМФ (0,6 мл) в атмосфере азота, добавляют бромид лития (0,097 г, 1,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают при 130°C в течение 1 часа при микроволновом облучении. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь загружают на колонку RP Gold и очищают с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,028 г, 48%). Примечание: Вышеуказанную процедуру деметилирования проводят для оставшихся трех изомеров.

[00576] Изомер-1_(D1E1)_ЖХМС: m/z 514,1 [M^+ +1].

[00577] Изомер-2_(D1E2)_ЖХМС: m/z 514,6 [M^+ +1].

[00578] Изомер-3_(D2E1)_ЖХМС: m/z 514,2 [M^+ +1].

[00579] Изомер-4_(D2E2)_ЖХМС: m/z 514,5 [M^+ +1].

[00580] Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,69 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 5,35-5,47 (м, 1H), 5,50 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64-7,67 (м, 3H), 7,83 (с, 1H), 7,94 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 11,57 (с, 1H).

[00581] Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,69 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 5,35-5,47 (м, 1H), 5,50 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 3H), 7,83 (с, 1H), 7,94 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 11,57 (с, 1H).

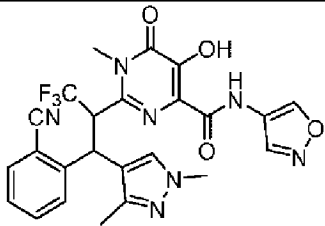
[00582] Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,63 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 5,29-5,35 (м, 1H), 5,50 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,51 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,80 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 11,30 (с, 1H).

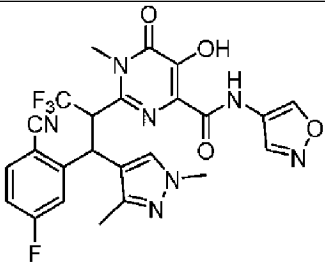
[00583] Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,63 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 5,25-5,34 (м, 1H), 5,47 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,51 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,80 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 11,29 (с, 1H).

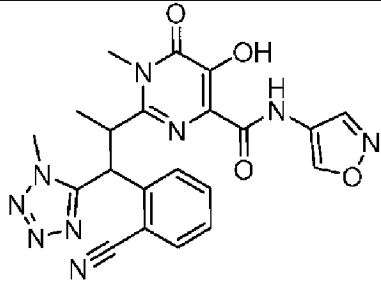
[00584] ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,60 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,60 (99%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,79 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,79 (99%).

[00585] Следующие соединения в таблице 4 получают согласно способов со схемы С, описанных выше.

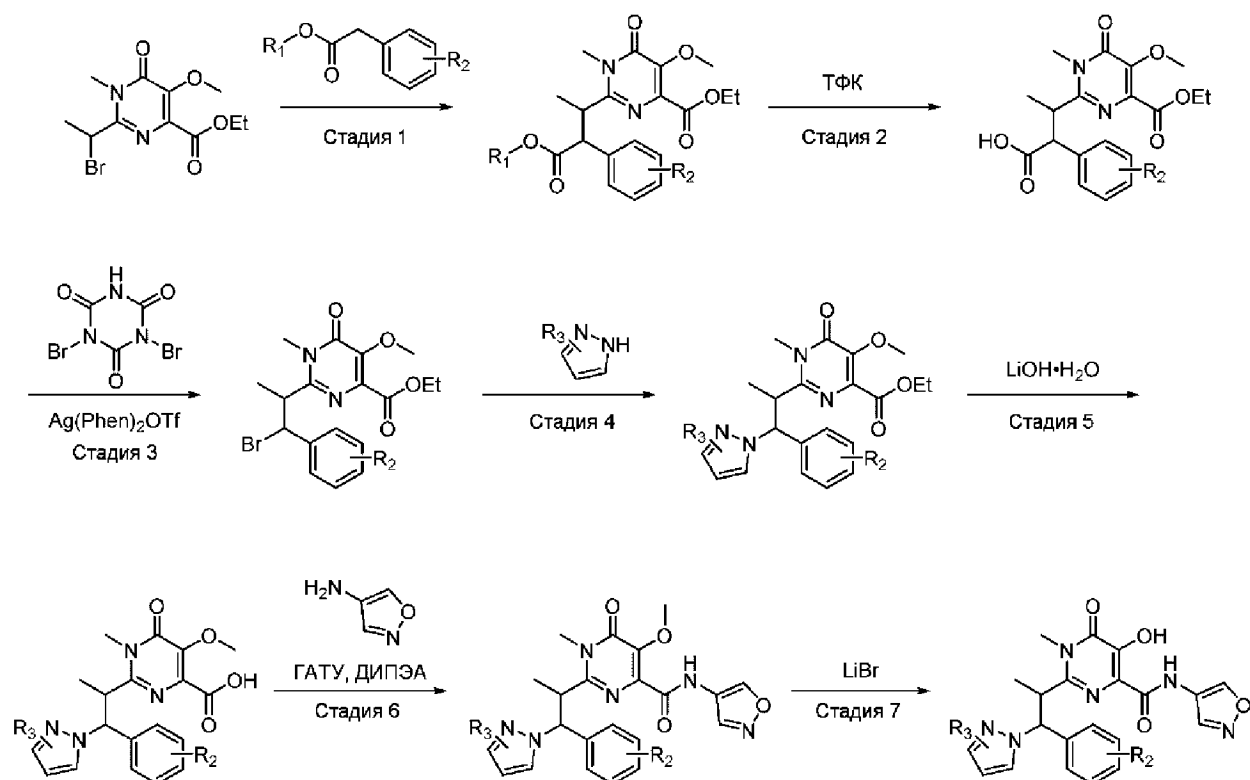
Таблица 4.

ID	Структура	^1H ЯМР	ЖХМС
Пример 41		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 2,35 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,28-5,31 (м, 1H), 5,38 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,62-7,66 (м, 2H), 7,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 11,52 (с, 1H). Изомер-1_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 2,35 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,28-5,31 (м, 1H), 5,38 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63-7,65 (м, 2H), 7,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,31	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМС: m/z 528,3 $[\text{M}^++1]$. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМС: m/z 528,5 $[\text{M}^++1]$. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМС: m/z 528,2 $[\text{M}^++1]$. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМС: m/z 528,2 $[\text{M}^++1]$. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1;

		(с, 1H), 10,28 (с, 1H), 11,52 (с, 1H). Изомер-1_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 2,03 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 5,25-5,27 (м, 1H), 5,42 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,17 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 11,29 (с, 1H). Изомер-1_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 2,03 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 5,24-5,26 (м, 1H), 5,42 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,18 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 11,20 (с, 1H).	D1E1): ВУ=4,51 (100%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,66 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,75 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,75 (100%).
Пример 42		Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 2,35 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,20-5,35 (м, 1H), 5,40 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 11,56 (с, 1H). Изомер-1_ D1E2: ^1H ЯМР	Изомер-1_(D1E1)_ЖХМ С: m/z 546,3 $[\text{M}^++1]$. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ С m/z 546,3 $[\text{M}^++1]$. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ С: m/z 546,4

		(400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,36 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,20-5,35 (м, 1H), 5,40 (д, <i>J</i>=10,8 Гц, 1H), 7,17 (т, <i>J</i>=6,8 Гц, 1H), 7,77 (т, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 11,55 (с, 1H). Изомер-1_ D2E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,09 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 5,24-5,29 (м, 1H), 5,40 (д, <i>J</i>=11,2 Гц, 1H), 7,40 (т, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,99 (т, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 8,16 (д, <i>J</i>=10,4 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 11,20 (с, 1H). Изомер-1_ D2E2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,05 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 5,24-5,29 (м, 1H), 5,40 (д, <i>J</i>=11,2 Гц, 1H), 7,40 (т, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,98 (т, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 8,17 (д, <i>J</i>=10,0 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 11,21 (с, 1H).	[M⁺+1]. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМС: <i>m/z</i> 546,2 [M⁺+1]. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,61 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,74 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,82 (100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,18 (100%).
Пример 131		Изомер-1_ D1E1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,32 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H), 3,55 (с, 3H), 4,29 (м, 4H), 5,50 (д, <i>J</i>=10,8 Гц, 1H), 7,34 (т, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 7,63-7,70 (м, 2H), 7,93	Изомер-1 (D1E1)_ЖХМС: <i>m/z</i> 462,0 [M⁺+1]. Изомер-2_(D1E2)_ЖХМ

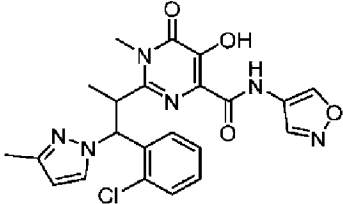
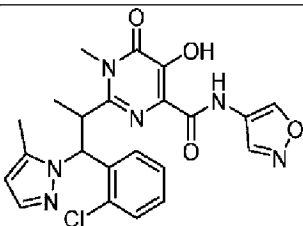
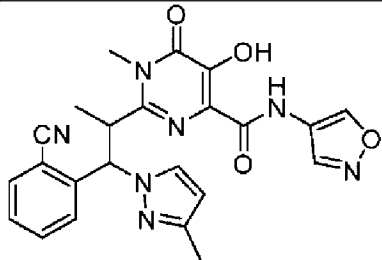
	(д, $J=8$ Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,66 (шс, 1H), 11,25 (с, 1H). Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,32 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,32 (с, 3H), 4,29 (с, 3H), 4,32 (м, 1H), 5,50 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63-7,70 (м, 2H), 7,93 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,64 (шс, 1H), 11,25 (с, 1H). Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,17 (д, $J=8,0$ Гц, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,26 (м, 1H), 5,37 (д, $J=12$ Гц, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H) 7,82 (д, $J=4$ Гц, 2H), 7,96 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,49 (шс, 1H), 11,21 (шс, 1H). Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,17 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,23 (м, 1H), 5,37 (д, $J=12$ Гц, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,82 (д, $J=4$ Гц, 2H), 7,96 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,52 (шс, 1H), 11,21 (шс, 1H).	C: m/z 462,0 $[\text{M}^++1]$. Изомер-3_(D2E1)_ЖХМ C: m/z 462,2 $[\text{M}^++1]$. Изомер-4_(D2E2)_ЖХМ C: m/z 462,0 $[\text{M}^++1]$. ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ =4,43 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ =4,40 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ =4,54 (100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ =4,54 (99%).

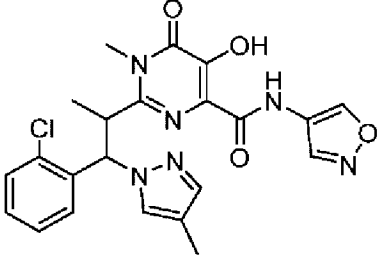
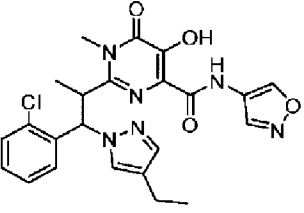


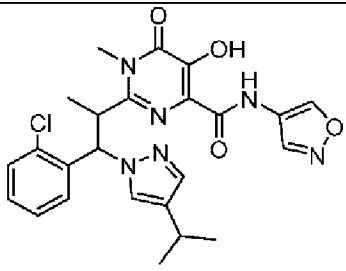
[00587] Следующие соединения в таблице 5 получают согласно способам со схемы D, описанных выше.

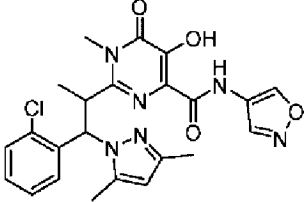
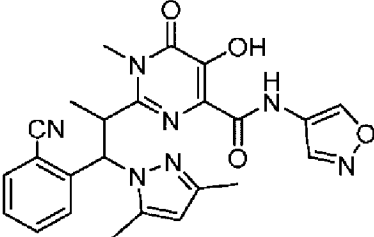
Таблица 5.

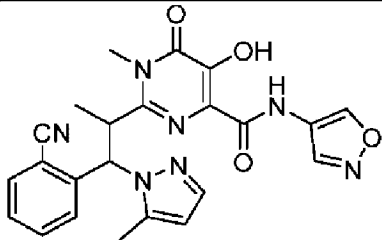
ID	Структура	^1H ЯМР	ИЭР-МС m/z [M+H]
Пример 45			Изомер-1_D1E1: m/z 455,0 [M+H] >97% эи Изомер-2_D1E2: m/z 455,1 [M+H] >98% эи
Пример 47		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,22 (с, 1H), 10,58(с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,69-7,62 (м, 2H), 7,38-7,35 (м, 2H), 6,37 (д, 1H), 4,78-4,44 (м, 1H), 3,59(с, 3H), 2,04 (с,	Изомер-1_D1E1: m/z 460,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 460,2 [M+H] >98% эи

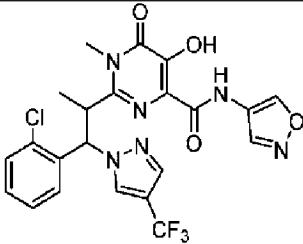
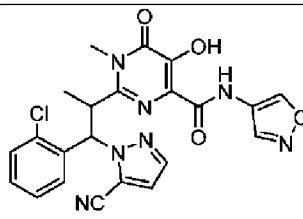
		3H), 1,24-1,23 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i>₆) δ 11,22 (с, 1H), 10,58(с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,69-7,62 (м, 2H), 7,38-7,35 (м, 2H), 6,37 (д, 1H), 4,78-4,44 (м, 1H), 3,59(с, 3H), 2,04	
Пример 49			Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 469,1 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 469,1 [M+H] >98% эи
Пример 54			Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 469,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 469,1 [M+H] >98% эи
Пример 132		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i>₆) δ 11,22 (с, 1H), 10,58(с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 1H), 6,36-6,34 (д, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,43-4,41 (м, 1H), 3,59(с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,22-1,21 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц,	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 460,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 460,2 [M+H] >98% эи

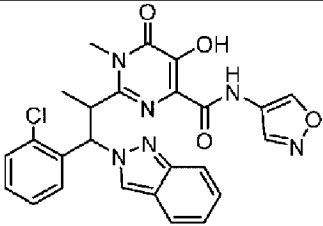
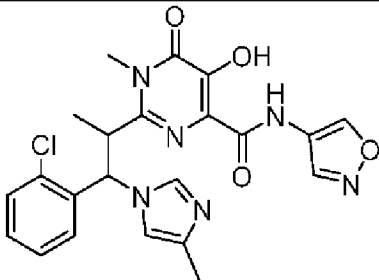
		ДМСО- d_6) δ 11,22 (с, 1H), 10,58(с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,43-4,41 (м, 1H), 3,59(с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,22-1,21 (д, 3H).	
Пример 133		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 1H), 6,54 (д, 1H), 4,43-4,39 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,19 (д, 3H). D1E2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 1H), 6,54 (д, 1H), 4,44-4,39 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,19 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: m/z 469,3 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 469,3 [M+H] >98% эи
Пример 134		D1E1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,91-7,90 (м,	Изомер-1_D1E1: m/z 483,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: m/z 483,2 [M+H]

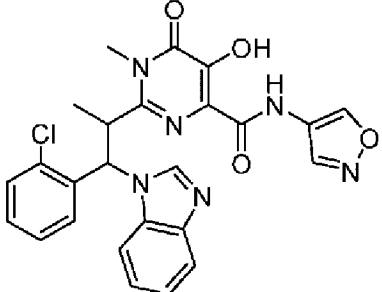
		1H), 7,81 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,29-7,25 (м, 2H), 7,18-7,15 (м, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,51-2,42 (м, 2H), 1,18-1,13 (м, 6H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,91-7,90 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,29-7,25 (м, 2H), 7,18-7,17 (м, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,43-4,41 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,51-2,44 (м, 2H), 1,18-1,13 (м, 6H).	>98% эи
Пример 135		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,16 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (д, 2H), 7,17 (т, 1H), 6,57 (д, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,84-2,79 (м, 1H), 1,18-1,15 (м, 9H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,16 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (д, 2H),	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 497,3 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 497,3 [M+H] >98% эи

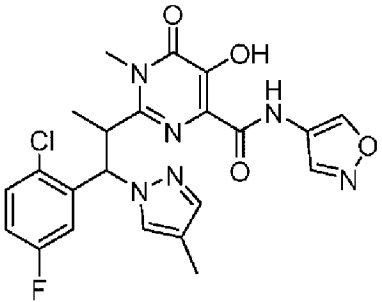
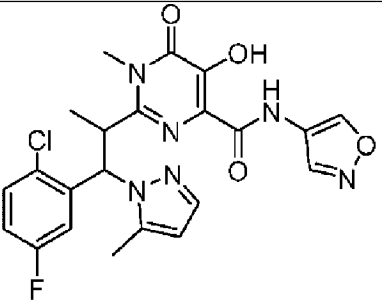
		7,17 (т, 1H), 6,57 (д, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,84-2,78 (м, 1H), 1,19-1,15 (м, 9H).	
Пример 136		D1E1 ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,21 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,16 (т, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,20 (д, 3H). D1E2 ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,21 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,16 (т, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,20 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 483,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 483,2 [M+H] >98% эи
Пример 137		D1E1 ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,27 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,39- 7,35 (м, 1H), 6,10 (д, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,23 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 474,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 474,2 [M+H] >98% эи

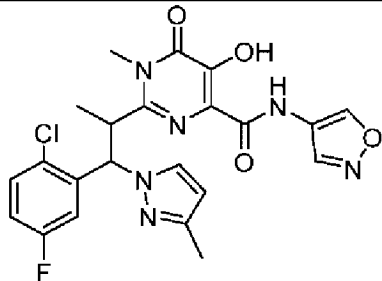
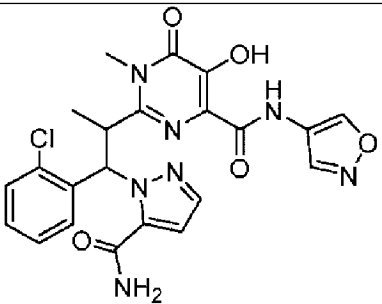
		D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,27 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 1H), 6,10 (д, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,23 (д, 3H).	
Пример 138		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i>₆) δ 11,28 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,47-4,43 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,23 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i>₆) δ 11,28 (с, 1H), 10,56(с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,47-4,43 (м, 1H), 3,53(с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,23 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 460,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 460,2 [M+H] >98% эи

Пример 139		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,12 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,40-7,28 (м, 2H), 7,27- 7,15 (м, 1H), 6,79 (д, 1H), 4,52-4,44 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,19 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,12 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,40-7,27 (м, 2H), 7,26- 7,15 (м, 1H), 6,79 (д, 1H), 4,52-4,44 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,19 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 523,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 523,2 [M+H] >98% эи
Пример 140		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,16 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,44-7,16 (м, 4H), 6,64 (д, 1H), 4,47-4,44 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,25 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,16 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,44-7,11 (м,	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 480,0 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 480,0 [M+H] >98% эи

		4H), 6,64 (д, 1H), 4,49 - 4,45 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,25 (д, 3H).	
Пример 141		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,15 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,08-8,06 (м, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,33-7,24 (м, 3H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,16 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,15 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,08-8,06 (м, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,33-7,24 (м, 3H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,16 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 505,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 505,2 [M+H] >98% эи
Пример 142		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,12 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,90-7,85 (м, 2H), 7,32-7,17 (м, 4H), 6,53-6,47 (м, 1H), 4,46 -	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 469,2 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 469,2 [M+H] >98% эи

		4,41 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,19 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,09 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,90-7,84 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 3H), 7,23-7,18 (м, 1H), 6,52-6,47 (м, 1H), 4,46-4,41 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,19 (д, 3H).	
Пример 143		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,47-7,06 (м, 5H), 6,82 (д, 1H), 4,87-4,51 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 1,24 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,44-7,11 (м, 5H), 6,82 (д, 1H), 4,72-4,66 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 1,24 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 505,1 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 505,1 [M+H] >98% эи

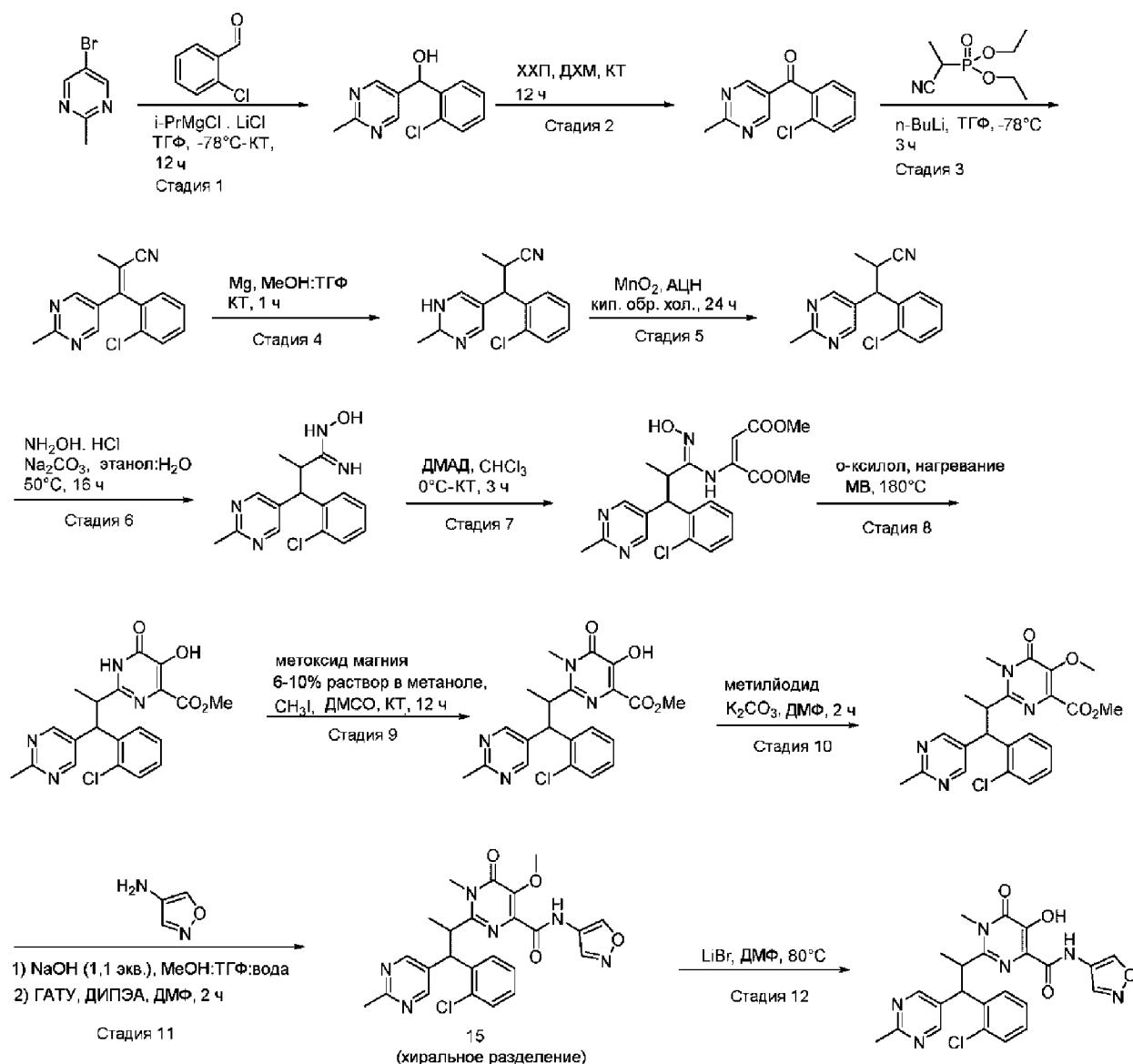
Пример 144		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,55 (дд, 1H), 4,43-4,33 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,16 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,55 (дд, 1H), 4,43-4,33 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,16 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 487,1 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 487,1 [M+H] >98% эи
Пример 145		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,11-7,05 (м, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,09 (дд, 1H), 4,40- 4,34 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,17 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,80 (дд, 1H),	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 487,1 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 487,1 [M+H] >98% эи

		7,51 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,11-7,05 (м, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,09 (дд, 1H), 4,40-4,34 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,17 (д, 3H).	
Пример 146		D1E1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,15 (д, 3H). D1E2 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,15 (д, 3H).	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 487,1 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 487,1 [M+H] >98% эи
Пример 147		D1E1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 10,73 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,14 (д, 2H), 8,06 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 6,92 (д,	Изомер-1_D1E1: <i>m/z</i> 498,0 [M+H] >98% эи Изомер-2_D1E2: <i>m/z</i> 498,0 [M+H] >98% эи

		1H), 4,40-4,39 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 1,02 (д, 3H). D1E2 ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,73 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,24-8,11 (м, 2H), 8,06 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,35- 7,27(м, 3H), 6,92 (д, 1H), 4,40-4,35(м, 1H), 3,47 (с, 3H), 1,02 (д, 3H).	

[00588] Пример 44

[00589] Синтез 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида



[00590] Стадия 1: (2-Хлорфенил)(2-метилпиримидин-5-ил)метанол:

[00591] Раствор 5-бром-2-метилпиримидина (100 г, 578,0 ммоль) в сухом ТГФ (500 мл) добавляют к перемешиваемому раствору $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (533,5 мл, 1,3 М в ТГФ, 693,6 ммоль) добавляют по каплям при -78°C . Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1,5 часов. К этой смеси, раствор 2-хлорбензальдегида (105,6 г, 751,4 ммоль) в сухом ТГФ (500 мл) добавляют по каплям при -78°C и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), медленно добавляют 10% водный раствор NH_4Cl (1000 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют EtOAc (2×1000 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (500 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением колоночной хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (26 г, 19%).

[00592] ЖХМС: m/z 235,1 [$\text{M}^+ + 1$].

[00593] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,59 (с, 3H), 6,03 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,40 (д,

$J=4,0$ Гц, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,42-7,46 (м, 2H), 7,79 (дд, $J=7,6$ Гц и 1,6 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H).

[00594] Стадия 2: (2-Хлорфенил)(2-метилпиримидин-5-ил)метанон:

[00595] Хлорхромат пиридиния (50,51 г, 234,4 ммоль) добавляют порциями к раствору (2-хлорфенил)(2-метилпиримидин-5-ил)метанола (50 г, 213,1 ммоль) в сухом ДХМ (500 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь фильтруют через слой Целита и промывают EtOAc (3×100 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с применением колоночной хроматографии (н-гексан:EtOAc) с получением чистого указанного в заголовке соединения (30 г, 60%).

[00596] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 2,75 (с, 3H), 7,54-7,58 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 3H), 8,96 (с, 2H).

[00597] Стадия 3: (E & Z)-3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)акрилонитрил:

[00598] Диэтил (1-цианоэтил)фосфонат в ТГФ (90 мл) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору *n*-BuLi (2,3 М в н-гексане) (47,5 мл, 109,6 ммоль) при -78°C . Полученную реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 часа. К этой смеси, (2-хлорфенил)(2-метилпиримидин-5-ил)метанон (17 г, 73,1 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляют по каплям при -78°C , и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), медленно добавляют 10% раствор NH_4Cl в воде (150 мл). Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют EtOAc (2×250 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с применением колоночной хроматографии (н-гексан:EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (9,6 г, 48%) в виде смеси E и Z изомеров.

[00599] ЖХМС: m/z 270,2 [M^++1]

[00600] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 1,91 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 7,50-7,64 (м, 8H), 8,61 (с, 2H), 8,70 (с, 2H).

[00601] Стадия 4: 3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-(2-метил-1,2-дигидропиримидин-5-ил)пропаннитрил:

[00602] К раствору (E & Z)-3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)акрилонитрила (10 г, 37,1 ммоль), сухого ТГФ (100 мл) и MeOH (100 мл) добавляют металлический магний (9,01 г, 370,7 ммоль) и NH_4Cl (0,982 г, 18,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь фильтруют, через слой Целита и промывают EtOAc (2×50 мл), и фильтрат затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток берут в воде (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл),

сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (10,4 г). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00603] ЖХМС: $m/z=273,2$ [M+]

[00604] Стадия 5: 3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропаннитрил:

[00605] К раствору 3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-(2-метил-1,2-дигидропиримидин-5-ил)пропаннитрила (19,6 г, 71,56 ммоль) в ацетонитриле (196 мл) добавляют MnO_2 (9,33 г, 107,4 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь фильтруют, через слой Целита и Целит промывают EtOAc (3×100 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Неочищенный продукт очищают с применением колоночной хроматографии (н-гексан:EtOAc) с получением чистого указанного в заголовке соединения (10,1 г, 51%, две стадии) в виде смеси диастереомеров.

[00606] Изомер-1 (D1) ЖХМС: m/z 272,3 [M⁺+1]

[00607] Изомер-1 (D2) ЖХМС: m/z 272,3 [M⁺+1]

[00608] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1,20-1,26 (м, 6H), 2,58 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 4,12-4,20 (м, 2H), 4,64 (д, J=11,6 Гц, 2H), 7,32-7,38 (м, 2H), 7,43-7,50 (м, 4H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,78 (с, 2H).

[00609] Стадия 6: 3-(2-хлорфенил)-N-гидрокси-2-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропанимидаид:

[00610] В смесь 3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропаннитрила (1 г, 3,67 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (0,384 г, 5,51 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляют Na_2CO_3 (0,292 г, 2,75 ммоль) и реакционную смесь нагревают до 50°C в течение 16 часов. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2 г). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00611] Изомер-1 (D1) ЖХМС: m/z 304,9 [M⁺+1]

[00612] Изомер-1 (D2) ЖХМС: m/z 304,9 [M⁺+1]

[00613] Стадия 7: диметил 2-((E & Z)-3-(2-хлорфенил)-N'-гидрокси-2-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропанимидаидо)малеат:

[00614] Раствор 3-(2-хлорфенил)-N-гидрокси-2-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропанимидаида (5,4 г, неочищенный, 17,71 ммоль) в хлороформе (54 мл) охлаждают до 0°C. Туда по каплям добавляют диметилацетилендикарбоксилат (3,77 г, 26,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. После

завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь концентрируют и неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:EtOAc) с получением чистого указанного в заголовке соединения (1,6 г, 20%, две стадии).

[00615] Изомер-1 (D1) _ЖХМС: m/z 447,3 [$M^+ + 1$]

[00616] Изомер-1 (D2) _ЖХМС: m/z 447,3 [$M^+ + 1$]

[00617] Стадия 8: Метил 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00618] Диметил 2-((E & Z)-3-(2-хлорфенил)-N'-гидрокси-2-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропанидамидамо)малеат (3,4 г, 7,6 ммоль) растворяют в оксиксололе (34 мл) и нагревают при 180°C в микроволнах в течение 1 часа. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь концентрируют. Неочищенный остаток загружают на Целит и очищают колоночной хроматографией RP Gold с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого диастереомера-1 (0,520 г) и диастереомера-2 (0,300 г) в виде твердого вещества (всего 0,820 г, 26%).

[00619] Изомер-1 (D1) _ЖХМС: m/z 415,3 [$M^+ + 1$]

[00620] Изомер-2 (D2) _ЖХМС: m/z 415,3 [$M^+ + 1$]

[00621] Изомер-1 (D1) _¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,09 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,57 (с, 3H), 3,73-3,79 (м, 4H), 4,85 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,14-7,17 (м, 1H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,70 (с, 2H), 10,17 (шс, 1H), 12,93 (с, 1H).

[00622] Изомер-2 (D2) _¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,78-3,85 (м, 4H), 4,79 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,29-7,36 (м, 1H), 7,46-7,47 (м, 2H), 7,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,52 (с, 2H), 10,25 (шс, 1H), 12,89 (с, 1H).

[00623] Стадия 9: метил 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00624] Раствор метил 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,420 г, 1,0 ммоль) в ДМСО (4,2 мл) охлаждают до 0°C. Туда по каплям добавляют раствор метоксида магния (3,27 мл, 6-10% в метаноле, 3,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют для удаления избытка метанола, охлаждают до 0°C и метилйодид (0,31 мл, 5,1 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь охлаждают и гасят добавлением по каплям 1N HCl (1 мл). Продукт экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией RP Gold с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,071 г, 16%) в виде твердого вещества.

[00625] Тот же процесс проводят для диастереомера-2 метил 2-(1-(2-хлорфенил)-1-

(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (270 мг).

[00626] Выделенный продукт для диастереомера-2 представляет собой (0,073 г, 26%).

[00627] Изомер-1 (D1) _ЖХМС: m/z 429,3 [$M^+ + 1$]

[00628] Изомер-2 (D2) _ЖХМС: m/z 429,2 [$M^+ + 1$]

[00629] Изомер-1 (D1) _ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,08 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,57 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 4,21-4,30 (м, 1H), 4,97 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,09-7,11 (м, 1H), 7,20-7,29 (м, 2H), 7,68 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,87 (с, 2H), 10,11 (с, 1H).

[00630] Изомер-2 (D2) _ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,12 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,22-4,26 (м, 1H), 5,08 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,29-7,31 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H), 8,04-8,14 (м, 1H), 8,68 (с, 2H), 10,25 (шс, 1H).

[00631] Стадия 10: метил 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00632] К перемешиваемому раствору метил 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,070 г, 0,2 ммоль) в ДМФ (0,7 мл) добавляют карбонат цезия (0,106 г, 0,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. К этой суспензии добавляют метилйодид (0,02 мл, 0,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и водный слой экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают Комби-флэш колоночной хроматографией с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,051 г, 70%).

[00633] Тот же процесс проводят для диастереомера-2 метил 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (70 мг). Выделенный продукт для диастереомера-2 представляет собой (0,051 г, 70%).

[00634] Изомер-1 (D1) _ЖХМС: m/z 443,6 [$M^+ + 1$]

[00635] Изомер-2 (D2) _ЖХМС: m/z 443,5 [$M^+ + 1$]

[00636] Изомер-1 (D1) _ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,10 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,57 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,30-4,35 (м, 1H), 4,95 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,23-7,31 (м, 2H), 7,69 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,88 (с, 2H).

[00637] Изомер-2 (D2) _ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,13 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,27-4,32 (м, 1H), 5,03 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44-7,48 (м, 2H), 8,08 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,64 (с, 2H).

[00638] Стадия 11: 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00639] К перемешиваемому раствору метил 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,050 г, 0,1 ммоль) в метаноле:ТГФ:воде (1:1:1, 1,5 мл) добавляют гидроксид натрия (0,0049 г, 0,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение растирают с дихлорметаном (3×5 мл) и сушат в высоком вакууме с получением 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата натрия (0,053 г). Неочищенное соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00640] К перемешиваемому раствору 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата натрия (0,053 г, 0,1 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляют ГАТУ (0,067 г, 0,2 ммоль) и изоксазол-4-амин (0,012 г, 0,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. ДИПЭА (0,06 мл, 0,351 ммоль) добавляют при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и водный слой экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают Комби-флэш колоночной хроматографией с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,044 г, 80%).

[00641] Тот же процесс проводят для другого диастереомера-1 метил 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (60 мг). Выделенный продукт для диастереомера-1 представляет собой (0,040 г, 57%) в виде твердого вещества.

[00642] Изомер-1 (D1) _ЖХМС: m/z 495,3 [$M^+ + 1$]

[00643] Изомер-2 (D2) _ЖХМС: m/z 495,3 [$M^+ + 1$]

[00644] Изомер-1 (D1) _ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,17 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,60 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 4,37-4,42 (м, 1H), 5,24 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,25-7,27 (м, 2H), 7,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,92 (с, 2H), 9,06 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,25 (с, 1H).

[00645] Изомер-2 (D2) _ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,31-4,35 (м, 1H), 5,05 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,45-7,48 (м, 2H), 8,08 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,62 (с, 2H), 9,06 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,63 (с, 1H).

[00646] Способ хиральной ВЭЖХ:

[00647] Диастереомеры указанного в заголовке соединения разделяют хиральной СЖХ [D1: (CHIRALPAK IB-N(250*21) мМ, 5 μ ; MeOH:ИПС (50:50) в гексане+0,1% ДЭА)]

и [D2: (CHIRALPAK IB-N(250*21) мМ, 5μ; ИПС в гексане+0,1% ДЭА)] с получением энантиоочищенных соединений.

[00648] Хиральная ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=10,51; FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=12,02; FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=14,13; FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=16,86.

[00649] Стадия 12: 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00650] К раствору 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида (0,014 г, 0,03 ммоль) в ДМФ (0,2 мл) добавляют бромид лития (0,024 г, 0,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают и перемешивают при 130°C в течение 1 часа. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь загружают на колонку RP Gold и очищают с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,003 г, 22%).

[00651] Изомер-1_ (D1E1) ЖХМС: m/z 481,7 [M^+ +1].

[00652] Изомер-2_ (D1E2) ЖХМС: m/z 481,3 [M^+ +1].

[00653] Изомер-3_ (D2E1) ЖХМС: m/z 481,3 [M^+ +1].

[00654] Изомер-4_ (D2E2) ЖХМС: m/z 481,3 [M^+ +1].

[00655] Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 1,26 (шс, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,24 (шс, 1H), 5,48 (шс, 1H), 7,10-7,26 (м, 3H), 7,64 (шс, 1H), 8,68-8,90 (м, 3H), 9,17 (с, 1H).

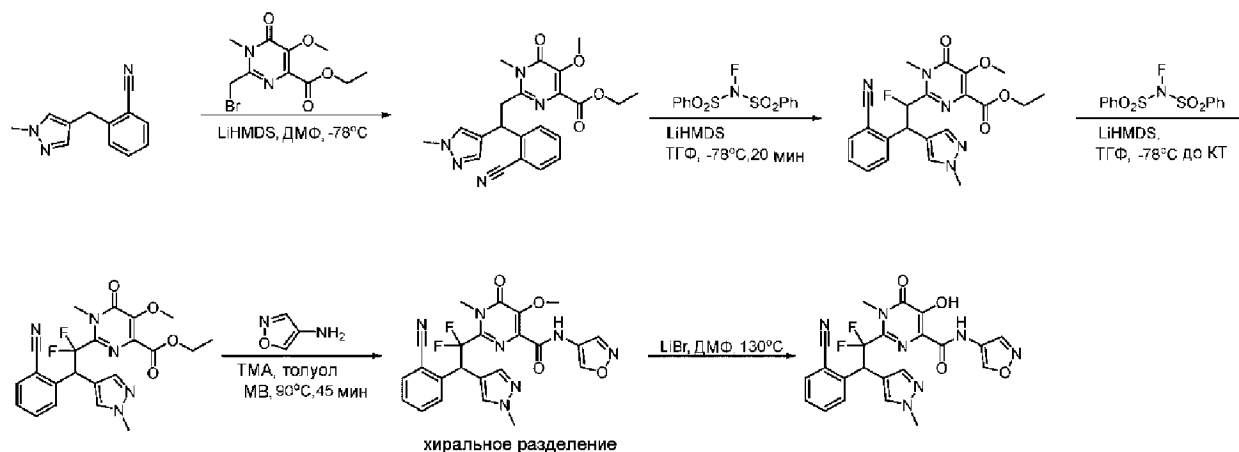
[00656] Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 1,28 (д, $J=8,8$ Гц, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,26 (шс, 1H), 5,48 (шс, 1H), 7,11-7,26 (м, 3H), 7,64 (шс, 1H), 8,80-8,91 (м, 3H), 9,21 (шс, 1H).

[00657] Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 1,41 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,26 (шс, 1H), 5,32 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,47-7,51 (м, 2H), 7,94 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,80 (с, 1H), 9,26 (с, 1H).

[00658] Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 1,35 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 4,20 (шс, 1H), 5,37 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H), 7,94 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64-7,68 (м, 3H), 9,22 (с, 1H).

[00659] ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ =4,52 (98%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ =4,52 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ =4,59 (100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ =4,59 (99%).

[00660] **Пример 148** Синтез 2-(2-(2-цианофенил)-1,1-дифтор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида



[00661] Стадия 1: этил 2-(2-(2-цианофенил)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00662] Раствор 2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)бензонитрила (10 г, 50,7 ммоль) и ДМФ:ТГФ (100 мл, 1:1) охлаждают при -78°C. К полученному раствору, LiHMDS (76,10 мл, 1М в ТГФ, 76,1 ммоль) добавляют в течение более 15 минут. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 часа. Туда по каплям добавляют этил 2-(бромметил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат (15,40 г, 50,7 ммоль) в ДМФ (50 мл) при -78°C в течение 15 минут. Реакцию перемешивают в течение 30 минут. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь гасят водой (200 мл) и экстрагируют EtOAc (3×250 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (2,1 г, 10%).

ЖХМС: m/z 422,2 [$M^+ + 1$].

[00663] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,28 (т, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,49-3,51 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,70-3,73 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 4,24 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,93 (т, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,60 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,86 (т, $J=8,0$ Гц, 2H).

[00664] Стадия 2: этил 2-(2-(2-цианофенил)-1-фтор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00665] Раствор этил 2-(2-(2-цианофенил)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (1,1 г, 2,6 ммоль) и ТГФ (20 мл) охлаждают при -78°C в атмосфере газообразного азота. К полученному раствору, LiHMDS (3,91 мл, 1М в ТГФ, 3,9 ммоль) добавляют по каплям в течение более 15 минут. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 часа. Раствор *N*-фтор-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (0,823 г, 2,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют по каплям при -78°C в течение 15 минут. Реакцию перемешивают в течение 30 минут. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь гасят водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают

насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,7 г, 61%).

[00666] ЖХМС: m/z 440,20 [$M^+ + 1$].

[00667] Стадия 3: этил 2-(2-(2-цианофенил)-1,1-дифтор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00668] LiHMDS (2,39 мл, 1*M* в ТГФ, 2,4 ммоль) по каплям добавляют к перемешиваемому раствору этил 2-(2-(2-цианофенил)-1-фтор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,7 г, 1,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 часа. Раствор *N*-фтор-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (0,5 г, 1,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют по каплям при -78°C в течение 15 минут. Реакцию перемешивают в течение 30 минут. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь гасят водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,6 г, 82%).

[00669] ЖХМС: m/z 458 [$M^+ + 1$].

[00670] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 1,29 (т, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,28 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 5,62 (т, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H), 7,68 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,77-7,84 (м, 3H).

[00671] Стадия 4: 2-(2-(2-цианофенил)-1,1-дифтор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этил)-*N*-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксаид:

[00672] Раствор этил 2-(2-(2-цианофенил)-1,1-дифтор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,6 г, 1,31 ммоль), изооксазоламина (0,165 г, 2,0 ммоль) и толуола (10 мл) охлаждают при 0°C. К полученному раствору медленно добавляют триметилалюминий (1,31 мл, 2*M* в толуоле, 2,6 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 80°C и перемешивают в течение 1 часа при микроволновом облучении. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь загружают на колонку RP Gold и очищают с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,170 г, 26%).

[00673] ЖХМС: m/z 496,0 [$M^+ + 1$].

[00674] Способ хиральной ВЭЖХ: диастереомеры указанного в заголовке соединения разделяют хиральной СЖХ [FR1 и FR:2 (CHIRALCEL OX-H (250*21 мм; 5μ; LIQUID.CO2+0,1% ДЭА в метаноле (75:25) с получением энантиомерно чистых соединений.

[00675] Изомер-1_ЖХМС: m/z 496,2 [$M^+ + 1$].

[00676] Изомер-2_ЖХМС: m/z 496,3 [$M^+ + 1$].

[00677] Хиральная ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1): ВУ=5,28; FR-2 (Изомер-2): ВУ=5,70.

[00678] Стадия 5: 2-(2-(2-цианофенил)-1,1-дифтор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этил)-5-гидрокси-*N*-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00679] Бромид лития (0,104 г, 1,2 ммоль) добавляют к раствору 2-(2-(2-цианофенил)-1,1-дифтор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этил)-*N*-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (0,060 г, 1,2 ммоль) и ДМФ (1,2 мл). Реакционную смесь нагревают при 130°C в течение 1 часа при микроволновом облучении. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь загружают на колонку RP Gold и очищают с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,039 г, 66%).

[00680] Изомер-1_ЖХМС: m/z 482,51 [$M^+ + 1$].

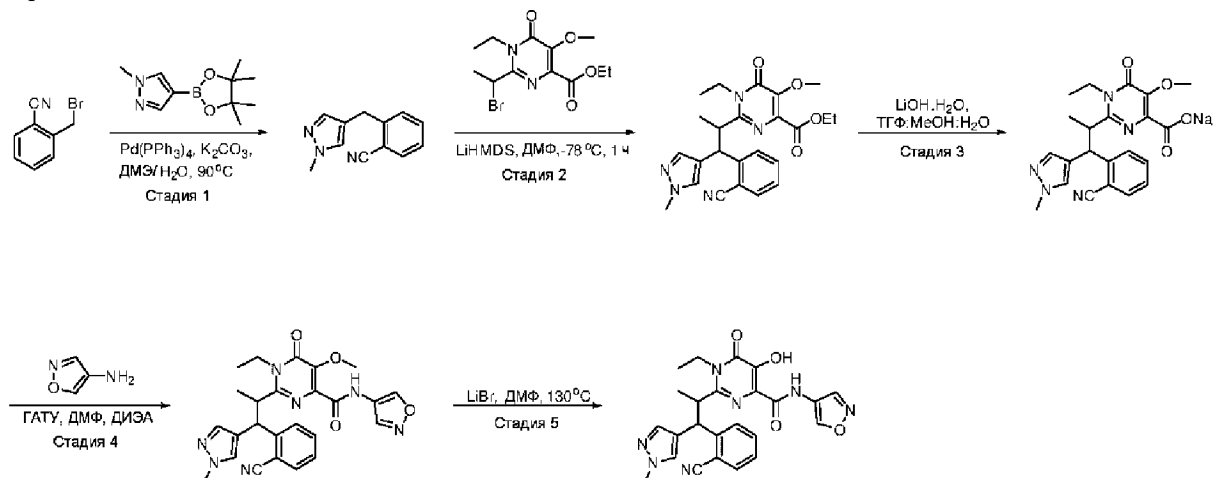
[00681] Изомер-2_ЖХМС: m/z 482,51 [$M^+ + 1$].

[00682] Изомер-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,63 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 5,87-5,96 (м, 1H), 7,51 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,28 (с, 1H).

[00683] Изомер-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,63 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 5,87-5,96 (м, 1H), 7,51 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,28 (с, 1H).

[00684] ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1): ВУ=4,59 (100%); FR-2 (Изомер-2): ВУ=4,59 (100%).

[00685] **Пример 149** Синтез 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-1-этил-*N*-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:



[00686] Стадия 1: 2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)бензонитрил:

[00687] Смесь 1-(бромметил)-2-хлорбензола (10,0 г, 51,0 ммоль), 1-метил-4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (10,65 г, 51,0 ммоль) и карбоната калия (14,09 г, 102,4 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтан:вода (180 мл, 7:3) продувают в течение 20 минут газообразным аргоном. Туда добавляют Тетракис (2,94 г, 2,6 ммоль) и продувку продолжают в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревают в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 2 часов. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь фильтруют через слой Целита и фильтрат промывают EtOAc (3×250 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии с получением чистого указанного в заголовке соединения (6 г, 60%).

[00688] ЖХМС: m/z 197,91 [$M^+ + 1$].

[00689] Стадия 2: этил 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-этил-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00690] Раствор LiHMDS (7,5 мл, 1М в ТГФ, 7,5 ммоль) охлаждают до -78°C в атмосфере азота. Туда добавляют раствор 2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)бензонитрила (0,88 г, 4,5 ммоль) в ДМФ (4 мл) при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение еще 10 минут. Этил 2-(1-бромэтил)-1-этил-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат (1 г, 3,0 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляют по каплям при -78°C в течение 15 минут. После завершения реакции (30 минут), реакционную смесь гасят насыщенным водн. раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш хроматографии, что дает частично чистый продукт, который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00691] Изомер-1 (D1)_ЖХМС: m/z : 450,4 [$M^+ + 1$].

[00692] Изомер-2 (D2)_ЖХМС m/z : 450,3 [$M^+ + 1$].

[00693] Стадия 3: 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-этил-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат натрия:

[00694] Гидроксид натрия (0,46 г, 1,166 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору этил 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-этил-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,350 г, 0,777 ммоль) и метанола:ТГФ:воды (8 мл, 1:1:1) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,370 г), которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00695] Изомер-1 (D1)_ЖХМС: m/z : 422,24 [$M^+ + 1$].

[00696] Изомер-2 (D2)_ЖХМС : m/z : 422,30 [$M^+ + 1$].

[00697] Стадия 4: 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-этил-*N*-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00698] К перемешиваемому раствору 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-этил-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата натрия (0,35 г, 0,8 ммоль) в ДМФ (3,5 мл) добавляют ГАТУ (0,450 г, 1,2 ммоль), изоксазол-4-амин (0,079 г, 1,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляют ДИПЭА (0,35 мл, 2,0 ммоль) и реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение еще 1 часа. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и водный слой экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают Комби-флэш колоночной хроматографией с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,15 г).

[00699] Диастереомерную смесь (0,15 г) разделяют с применением ВЭЖХ с обращенной фазой с получением двух отдельных диастереомеров в виде D1 (0,09 г) и D2 (0,05 г).

[00700] Изомер-1 (D1)_ЖХМС: m/z : 488,6 [M^+ +1].

[00701] Изомер-2 (D2)_ЖХМС: m/z : 488,7 [M^+ +1].

[00702] Способ хиральной ВЭЖХ: Диастереомеры указанного в заголовке соединения разделяют хиральной ВЭЖХ [D1: (CHIRALPAK IB-N(250*21) мМ, 5μ; 0,1% ДЭА в *n*-гексане +0,1% ДЭА в ИПС:АЦН (70:30)] [D2: (Chiralpak IC (250*21,0) мМ, 5μ; жидкий диоксид углерода (жидк. CO₂) + 0,1% ДЭА в пропан-2-оле:ацетонитриле (50:50))] с получением энантиоочищенных соединений.

[00703] Хиральная ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=7,50 (99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=8,13 (100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ= 4,64(100%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ= 6,07 (100%).

[00704] СТАДИЯ 5: 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-1-этил-*N*-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00705] Бромид лития (0,106 г, 1,23 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-этил-*N*-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида (0,040 г, 0,1 ммоль) и ДМФ (0,5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают при 130°C в течение 1 часа при микроволновом облучении. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь загружают на колонку RP Gold и очищают с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,020 г, 51%).

[00706] Изомер-1_(D1E1)_ЖХМС: m/z 474,3 [M^+ +1].

[00707] Изомер-2_(D1E2)_ЖХМС: m/z 474,3 [M^+ +1].

[00708] Изомер-3_(D2E1)_ЖХМС: m/z 474,3 [M^+ +1].

[00709] Изомер-4_(D2E2)_ЖХМС: m/z 474,3 [$M^+ + 1$].

[00710] Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,23 (с, 3H), 1,35 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,06 -4,09 (м, 2H), 4,17-4,19 (м, 1H), 5,04 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,55-7,59 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 11,23 (с, 1H).

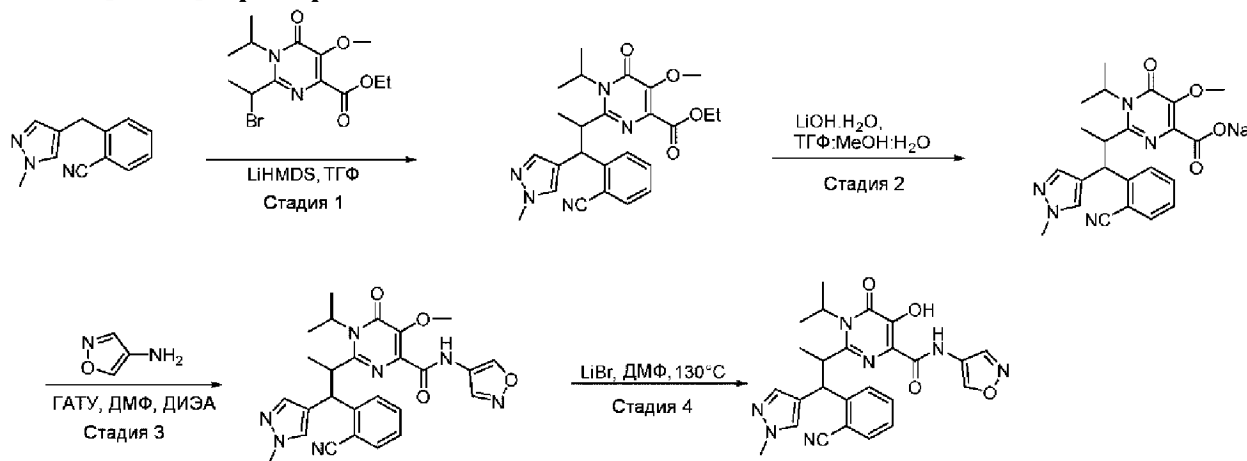
[00711] Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,23 (с, 3H), 1,35 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,00 -4,09 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 5,05 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 11,23 (с, 1H).

[00712] Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,23 (с, 3H), 1,36 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,05 -4,09 (м, 2H), 4,15-4,19 (м, 1H), 5,04 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,86 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 11,24 (с, 1H).

[00713] Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,25 (с, 3H), 1,36 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,09 -4,11 (м, 2H), 4,1-4,22 (м, 1H), 5,05 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,86 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 11,24 (с, 1H).

[00714] ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,53 (100%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,53 (95%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,50 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,53 (100%).

[00715] Пример 150



[00716] Стадия 1: этил 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-изопропил-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00717] Раствор 1M LiHMDS в ТГФ (14,19 мл, 14,2 ммоль) охлаждают до -78°C в атмосфере газообразного азота. Туда по каплям добавляют раствор 2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензонитрила (1,0 г, 5,1 ммоль) в ДМФ (4 мл) в течение более 15 минут. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение еще 10 минут и по каплям добавляют раствор этил 2-(1-бромэтил)-1-изопропил-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (1,17 г, 3,4 ммоль) в ДМФ (6 мл) в течение более 15 минут. После завершения реакции (30 минут), реакционную смесь гасят насыщенным

водн. раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с применением Комби-флэш с получением частично чистого указанного в заголовке продукта, который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00718] Изомер-1 (D1)_ЖХМС: m/z : 464,0 [$\text{M}^+ + 1$].

[00719] Изомер-2 (D2)_ЖХМС: m/z : 464,0 [$\text{M}^+ + 1$].

[00720] Стадия 2: 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-изопропил-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновая кислота:

[00721] Гидроксид натрия (0,090 г, 2,26 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору этил 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-изопропил-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,700 г, 1,5 ммоль) и метанола:ТГФ:воды (1:1:1, 10,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (0,6 г, 84%), который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Изомер-1 (D1)_ЖХМС: m/z : 436,4 [$\text{M}^+ + 1$].

[00722] Изомер-2 (D2)_ЖХМС: m/z : 436,4 [$\text{M}^+ + 1$].

[00723] Стадия 3: 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-изопропил-*N*-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00724] К перемешиваемому раствору 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-изопропил-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата натрия (0,420 г, 0,9 ммоль) в ДМФ (4,2 мл) добавляют ГАТУ (0,419 г, 1,1 ммоль), изоксазол-4-амин (0,143 г, 1,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляют ДИПЭА (0,31 мл, 1,8 ммоль) и реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение еще 1 часа. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и водный слой экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают Комби-флэш колоночной хроматографией с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,15 г, 32%).

[00725] Диастереомерную смесь (0,15 г) разделяют с применением ВЭЖХ с обращенной фазой с получением двух отдельных диастереомеров в виде D1 (0,10 г) и D2 (0,05 г).

[00726] Изомер-1 (D1)_ЖХМС: m/z : 502,0 [$\text{M}^+ + 1$].

[00727] Изомер-2 (D2)_ЖХМС: m/z : 502,0 [$\text{M}^+ + 1$].

[00728] Способ хиральной ВЭЖХ: диастереомеры указанного в заголовке

соединения разделяют хиральной ВЭЖХ [D1: (CHIRALPAK IB-N (250*21) мМ, 5μ; Пропан-2-ол:ацетонитрил (70:30) в гексане+0,1% ДЭА)] [D2: (CHIRALPAK IB-N (250*21) мМ, 5μ; пропан-2-ол в гексане+ 0,1% ДЭА)] с получением энантиоочищенных соединений.

[00729] Хиральная ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=6,45(99%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=8,13(100%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ= 9,03(96%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ= 9,91(95%).

[00730] Стадия 4: 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-1-изопропил-*N*-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00731] Бромид лития (0,130 г, 1,49 ммоль) добавляют к раствору 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-изопропил-*N*-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида (0,050 г, 0,1 ммоль) и ДМФ (0,5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают при 130°C в течение 1 часа при микроволновом облучении. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), реакционную смесь загружают на колонку RP Gold и очищают с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,027 г, 100%).

[00732] Изомер-1_(D1E1)_ЖХМС: m/z 488,3 [M^+ +1].

[00733] Изомер-2_(D1E2)_ЖХМС: m/z 488,3 [M^+ +1].

[00734] Изомер-3_(D2E1)_ЖХМС: m/z 488,3 [M^+ +1].

[00735] Изомер-4_(D2E2)_ЖХМС: m/z 488,3 [M^+ +1].

[00736] Изомер-1_ D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,34 (д, $J=5,6$ Гц, 3H), 1,50 (д, $J=5,6$ Гц, 3H), 1,56 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,24-4,28 (м, 1H), 4,94-4,97 (м, 1H), 5,10 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,57-7,63 (м, 3H), 7,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 11,02 (с, 1H).

[00737] Изомер-2_ D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,34 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,49 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,54 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,22-4,28 (м, 1H), 4,92-4,95 (м, 1H), 5,10 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,55-7,61 (м, 3H), 7,75 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 11,02 (с, 1H).

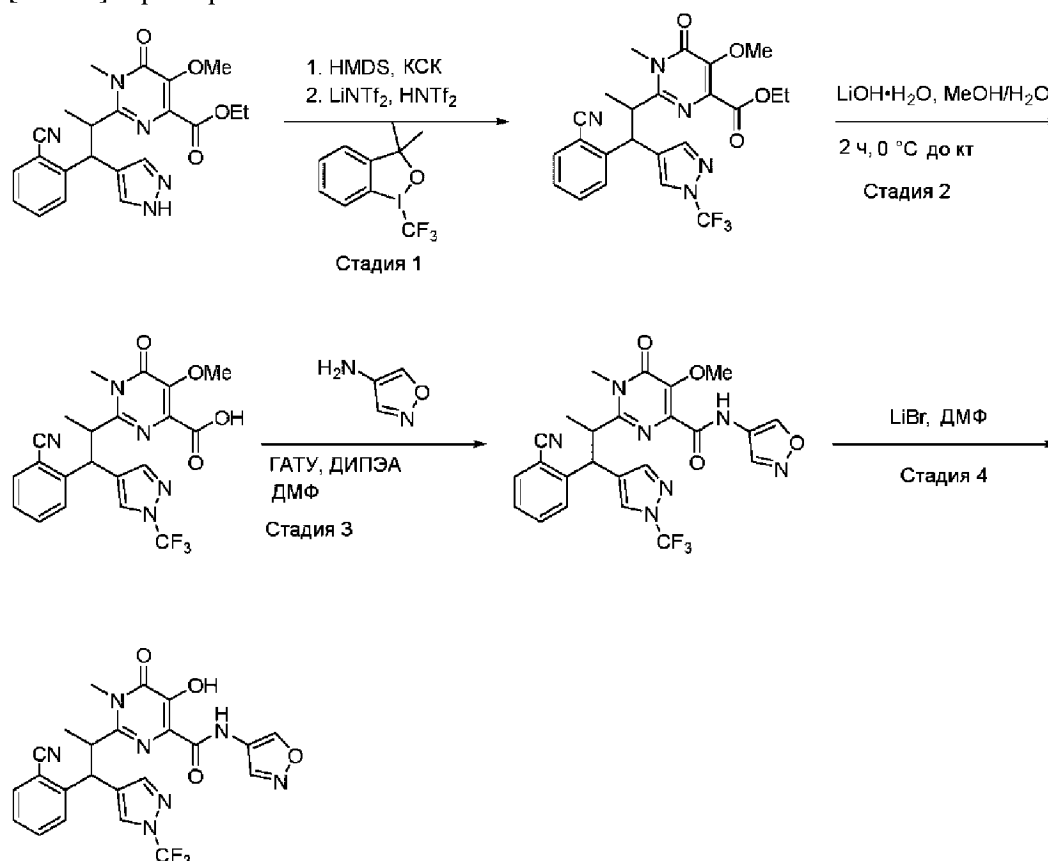
[00738] Изомер-3_ D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,15 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 1,30 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,51 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,10-4,20 (м, 1H), 4,80-4,90 (м, 1H), 5,01 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,49 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,02-8,03 (м, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 10,96 (с, 1H).

[00739] Изомер-4_ D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,15 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,29 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,51 (д, $J=5,6$ Гц, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,10-4,20 (м, 1H), 4,80-4,90 (м, 1H), 5,01 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,49 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,02-8,03 (м, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 10,96 (с, 1H).

[00740] ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1; D1E1): ВУ=4,70 (97%); FR-2 (Изомер-2; D1E2): ВУ=4,79 (98%); FR-3 (Изомер-3; D2E1): ВУ=4,89 (99%); FR-4 (Изомер-4; D2E2): ВУ=4,91

(100%).

[00741] Пример 151



[00742] Стадия 1: этил 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат

[00743] Смесь кремнеоксидной серной кислоты (КСК, 24,2 мг) и этил 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (2,00 г, 4,8 ммоль) в LHMDs (48,0 мл) перемешивают при кипении с обратным холодильником (125°C) в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют ДХМ и реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный продукт растворяют в ДХМ (2,7 мл), затем добавляют бис((трифторметил)сульфонил)амид лития (24,8 мг, 0,08 ммоль). После встряхивания реакционной смеси, добавляют 3,3-диметил-1-(трифторметил)-1,3-дигидро-1H-бензо[d][1,2]йодаоксол (1,43 г, 4,3 ммоль) затем добавляют 1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (146,0 мг, 0,5 ммоль). Полученный прозрачный раствор затем перемешивают при 35°C в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют дихлорметаном/EtOAc (2:1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (650 мг, 27% выход)

[00744] ИЭР-МС m/z 490,2 $[M+H]^+$.

[00745] Стадия 2: 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновой кислоты

[00746] К перемешиваемому раствору этил 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,650 г, 1,3 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют LiOH·H₂O (0,084 г, 2,0 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч, и в этот момент смесь концентрируют в вакууме и полученный продукт применяют сразу без дальнейшей очистки.

[00747] ИЭР-МС m/z 462,2 [M+H]⁺.

[00748] Стадия 3 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида

[00749] К перемешиваемому раствору 2-(1-(2-цианофенил)-1-(1-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновой кислоты (0,560 г, 1,2 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (0,160 г, 1,3 ммоль) в ДМФ (6 мл) по каплям добавляют ГАТУ (0,597 г, 1,6 ммоль), затем ДИПЭА (0,781 г, 6,1 ммоль). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, и в этот момент ее разбавляют водой (50 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Органические слои собирают и объединяют, затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (0% - 100% MeCN/H₂O) фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (0,520 г, 81% выход).

[00750] ИЭР-МС m/z 528,2 [M+H]⁺.

[00751] Разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением хроматографии с обращенной фазой: колонка: XB-Phenyl 10 мкм; 70% - 80% MeOH/вода (0,1% NH₄HCO₃) за 40 мин

[00752] Пик 1_D1 содержит 340 мг белого твердого вещества.

[00753] Пик 2_D2 Содержит 114 мг белого твердого вещества.

[00754] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00755] D1: Колонка: CHIRALPAK IC-3, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В:EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 5% В - 5% В за 22,5 мин

[00756] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 13,60 мин; дает белое твердое вещество (152 мг)

[00757] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 17,82 мин; дает белое твердое вещество (150 мг)

[00758] D2: CHIRALPAK ID-3, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: ИПС-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 25% В - 25% В за 25 мин

[00759] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): ВУ 4,25 мин; дает белое твердое вещество (51 мг).

[00760] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): ВУ 13,24 мин; дает белое твердое вещество (53

мг).

[00761] Стадия 4: 2-(1-(2-цианопенил)-1-(1-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00762] К раствору 1-(2-цианопенил)-1-(1-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-ил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (0,372 г, 4,3 ммоль), растворенного в ДМФ (7,5 мл), добавляют LiBr (0,372 г, 4,3 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 4 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00763] Изомер-1_D1E1: Выделяют белое твердое вещество (0,061 г, 41% выход).

[00764] ИЭР-МС m/z : 514,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00765] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,19 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 5,11 (д, 1H), 4,24-4,20 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,34 (д, 3H).

[00766] Изомер-2_D1E2: Выделяют белое твердое вещество (0,090 г, 61% выход)

[00767] ИЭР-МС m/z : 514,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00768] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,19 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 5,11 (д, 1H), 4,24-4,20 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,34 (д, 3H).

[00769] Изомер-3_D2E1: Выделяют белое твердое вещество (0,024 г, 47% выход)

[00770] ИЭР-МС m/z : 514,2 [M+H]⁺; >98% эи

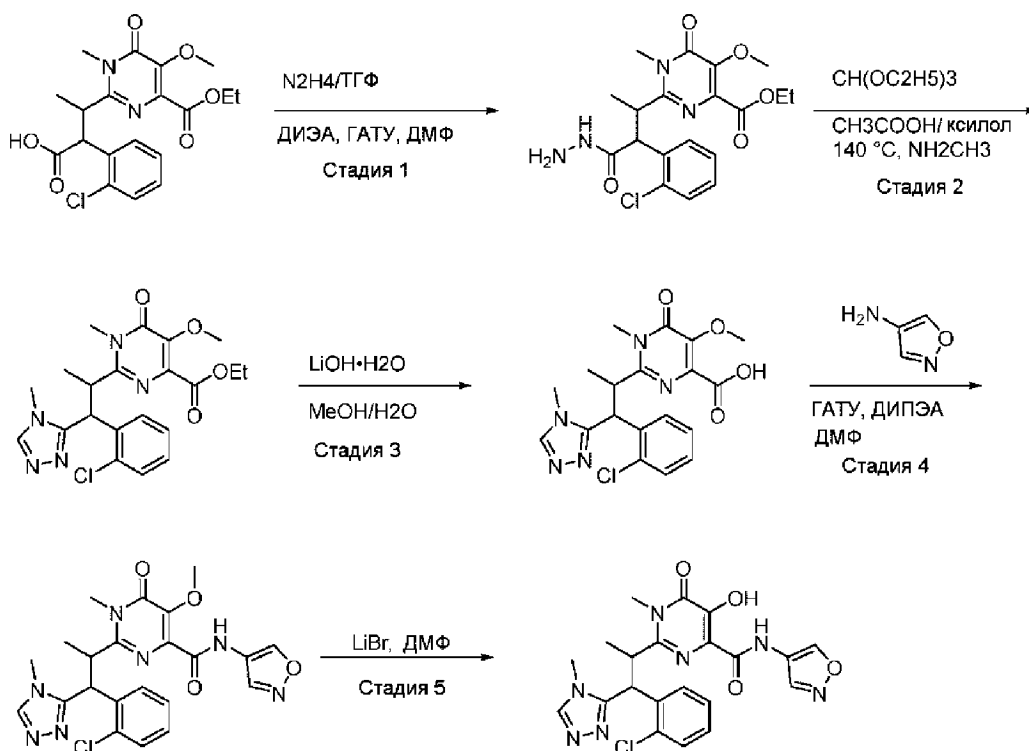
[00771] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,88-7,79 (м, 3H), 7,51 (т, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,08-4,03 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 1,16 (д, 3H).

[00772] Изомер-4_D2E2: Выделяют белое твердое вещество (0,019 г, 38% выход)

[00773] ИЭР-МС m/z : 514,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00774] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,22 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,88-7,79 (м, 3H), 7,51 (т, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,10-4,03 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 1,16 (д, 3H).

[00775] Пример 152



[00776] Стадия 1: этил 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(гидразинкарбонил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат

[00777] К 0°C перемешиваемой смеси 2-(2-хлорфенил)-3-[4-(этоксикарбонил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-2-ил]бутановой кислоты (1,6 г, 3,9 ммоль) и ГАТУ (2,98 г, 7,8 ммоль) в ДМФ (16 мл) добавляют раствор гидразина (19,5 мл, 1 моль/л в ТГФ) и ДИПЭА (1,52 г, 11,7 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C , затем гасят добавлением воды/льда (20 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×60 мл) и объединенные органические слои промывают водой (3×20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенную смесь продукта используют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

[00778] ИЭР-МС m/z : 423,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00779] Стадия 2: (этил 2-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат)

[00780] К перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(гидразинкарбонил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (2,17 г, 5,1 ммоль) и триэтилортоформиата (1,52 г, 10,2 ммоль) в ксилоле (18 мл) и уксусной кислоте (3 мл) добавляют раствор метиламина (5,48 мл, 1 моль/л в ТГФ). Реакционную смесь нагревают до 140°C и перемешивают в течение 2 ч, затем охлаждают до кт и гасят ледяной водой (20 мл). Полученную смесь экстрагируют ДХМ/метанолом (10/1, 3×50 мл) и объединенный органический слой промывают водой (3×20 мл) сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Очистку и разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением хроматографии с обращенной фазой (10% - 50% MeCN /вода за 10 мин Скорость потока.

[00781] ИЭР-МС m/z : 426,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00782] Пик 1_D1 содержит 174 мг светло-желтого твердого вещества.

[00783] Пик 2_D2 содержит 422 мг темно-желтого твердого вещества.

[00784] Стадия 3: 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат лития

[00785] К перемешиваемому раствору этил 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,174 г, 0,4 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляют LiOH·H₂O (0,033 г, 0,8 ммоль) в H₂O (0,40 мл) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 0,5 ч, и в этот момент реакцию концентрируют *в вакууме*, и полученный неочищенный продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00786] Стадия 4: 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида

[00787] К перемешиваемому раствору 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата лития (0,174 г, 0,410 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (0,069 г, 0,8 ммоль) в ДМФ (5 мл) по каплям добавляют ГАТУ (0,234 г, 0,6 ммоль), затем ДИПЭА (0,265 г, 2,1 ммоль). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, и в этот момент ее разбавляют водой (100 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH 15:1) с получением продукта в виде темно-желтого твердого вещества (0,120 г, 59% выход).

[00788] ИЭР-МС *m/z*: 484,0 [M+H]⁺.

[00789] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00790] D1: Колонка: ChiralPAK ID-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,1% ДЭА), Подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 30% В

[00791] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 1,44 мин; дает светло-желтое твердое вещество (82 мг)

[00792] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 2,13 мин; дает светло-желтое твердое вещество (72 мг)

[00793] D2: Колонка: ChiralPAK ID-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,1% ДЭА), Подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 30% В

[00794] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 1,24 мин; дает светло-желтое твердое вещество (102 мг)

[00795] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 1,98 мин; дает светло-желтое твердое вещество (87 мг)

[00796] Стадия 5: 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида

[00797] К раствору 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида (0,087 мг, 0,2 ммоль), растворенного в ДМФ (4,5 мл), добавляют LiBr (0,312 мг, 3,6 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 1 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00798] Изомер-1_D1E1: Выделяют продукт в виде белого твердого вещества (0,012 г, 14% выход)

[00799] ИЭР-МС m/z : 469,8 $[M+H]^+$; >98% эи

[00800] Изомер-2_D1E2: Выделяют продукт в виде белого твердого вещества (0,011 г, 16% выход)

[00801] ИЭР-МС m/z : 469,8 $[M+H]^+$; >95% эи

[00802] Изомер-3_D2E1: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,019 г, 19% выход)

[00803] ИЭР-МС m/z : 469,8 $[M+H]^+$; >98% эи

[00804] Изомер-4_D2E2: Выделяют не совсем белое твердое вещество (0,014 г, 15% выход)

[00805] ИЭР-МС m/z : 469,1 $[M+H]^+$; >95% эи

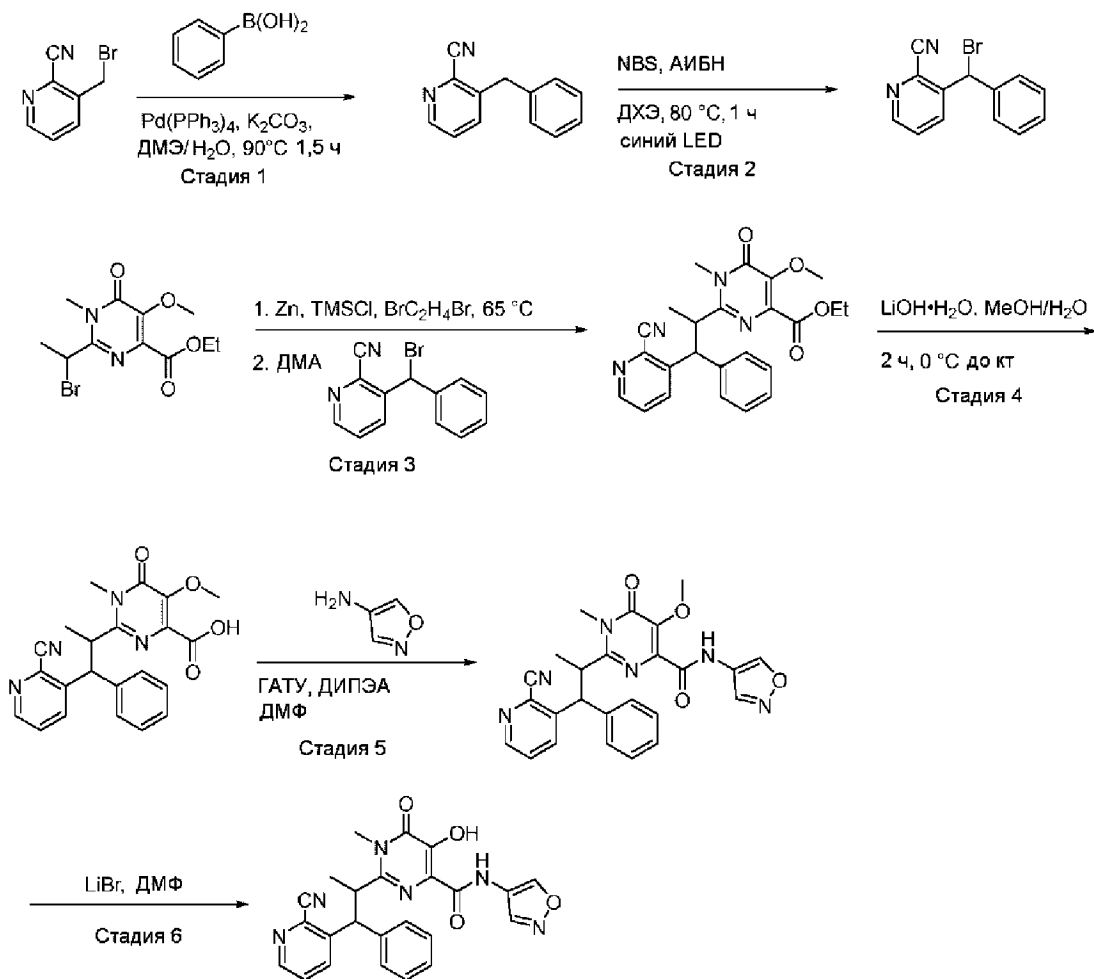
[00806] Изомер-1_D1E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,20 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,24 (т, 2H), 7,14-7,10 (м, 1H), 5,35 (д, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 1,39 (д, 3H).

[00807] Изомер-2_D1E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,20 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,24 (т, 2H), 7,14-7,10 (м, 1H), 5,35 (д, 1H), 4,31,4,26 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 1,39 (д, 3H).

[00808] Изомер-3_D2E1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,25 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 5,38 (д, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 1,16 (д, 3H).

[00809] Изомер-4_D2E2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,25 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 5,37 (д, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 1,16 (д, 3H).

[00810] Пример 155



[00811] Стадия 1: 3-бензил-2-изоцианопиридин

[00812] К перемешиваемому раствору 3-(бромметил)-2-изоцианопиридина (5,00 г, 25,4 ммоль), карбоната калия (7,01 г, 50,75 ммоль) и фенилбороновой кислоты (3,71 г, 30,5 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (50 мл) и воде (10 мл) добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,88 г, 0,8 ммоль). Полученную смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 1,5 ч, и в этот момент ее оставляют охлаждаться до кт и затем экстрагируют EtOAc (3×40 мл). Органические слои объединяют и промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют петролейным эфиром/EtOAc (6:1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (4,8 г, 97% выход).

[00813] ИЭР-МС m/z 194,9 $[M+H]^+$.

[00814] Стадия 2: 3-[бром(фенил)метил]пиридин-2-карбонитрил

[00815] К перемешиваемому раствору (3-бензилпиридин-2-карбонитрила) (5,25 г, 27,0 ммоль) и 1-бромпиirroлидин-2,5-диона (5,29 г, 1,1 ммоль) в ДХМ (50 мл) порциями добавляют 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (1,33 г, 8,1 ммоль). Полученную смесь нагревают до 80°C и обрабатывают синим светом при перемешивании. Через 1 ч, смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют пет. эфир/EtOAc (1:1) с

получением продукта в виде желтого твердого вещества (6,65 г, 90% выход)

[00816] ИЭР-МС m/z 272,7 $[M+H]^+$.

[00817] Стадия 3: 3-[2-[4-(этоксикарбонил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-2-ил]-1-фенилпропил]-2-изоцианопиридин

[00818] В 100 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют порошок цинка (1,69 г, 25,86 ммоль) и ДМА (10 мл) при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 20 минут при 65°C в атмосфере аргона. К вышеуказанной смеси добавляют дибромэтан (0,55 г, 2,91 ммоль) и хлортриметилсилан (0,63 г, 5,8 ммоль) по каплям в течение более 5 минут при 65°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 30 минут при 65°C. Смесь охлаждают до -5°C, и раствор 3-[бром(фенил)метил]пиридин-2-карбонитрил (5,31 г, 19,4 ммоль) и этил 6-(1-бромэтил)-3-метокси-1-метил-2-оксопиридин-4-карбоксилат (2,04 г, 6,4 ммоль) в ДМА (10 мл) добавляют по каплям. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при кт и затем охлаждают до 0°C и гасят насыщенным хлоридом аммония. Продукт экстрагируют EtOAc и объединенный органический слой промывают водой, сушат над Na_2SO_4 затем концентрируют в вакууме. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc в петролейном эфире (40%-60%) с получением продукта в виде оранжевого масла (1,9 г, 22% выход).

[00819] ИЭР-МС m/z 432,8 $[M+H]^+$.

[00820] Стадия 4: литию 2-[1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат

[00821] К перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (1,8 г, 4,2 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют $LiOH \cdot H_2O$ (0,35 г, 8,3 ммоль) в H_2O (4 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч, и в этот момент смесь концентрируют в вакууме и полученный продукт используют сразу без дальнейшей очистки.

[00822] ИЭР-МС m/z 405,2 $[M+H-Li]^+$.

[00823] Стадия 5: 2-[1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид

[00824] К перемешиваемому раствору литию 2-[1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (1,92 г, 4,7 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (0,79 г, 9,4 ммоль в ДМФ (20 мл) по каплям добавляют ГАТУ (2,67 г, 7,0 ммоль), затем ДИПЭА (3,02 г, 23,4 ммоль). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, и в этот момент ее разбавляют водой (50 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (1:1 EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,880 г, 39% выход).

[00825] ИЭР-МС m/z : 470,8 $[M+H]^+$

[00826] Разделение диастереомеров проводят на этой стадии с применением хроматографии с обращенной фазой: колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19*250, 5 мкм; 45% - 60% MeOH/вода (0,1% МК) за 5 мин; Скорость потока: 25 мл/мин.

[00827] Пик 1_D1 содержит 270 мг белого твердого вещества.

[00828] Пик 2_D2 Содержит 259 мг белого твердого вещества.

[00829] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00830] D1: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Hex:MTБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 9,5 мин

[00831] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): ВУ 6,38 мин; дает белое твердое вещество (131 мг)

[00832] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): ВУ 7,49 мин; дает белое твердое вещество (132 мг)

[00833] D2: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Hex:MTБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 25% В - 25% В за 10 мин

[00834] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): ВУ 5,64 мин; дает белое твердое вещество (101 мг).

[00835] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): ВУ 6,43 мин; дает белое твердое вещество (106 мг).

[00836] Стадия 6: 2-[1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид

[00837] К раствору (2-[1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида (0,131 г, 0,28 ммоль), растворенного в ДМФ (6,5 мл), добавляют LiBr (0,484 г, 5,6 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 1 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00838] Изомер-1_D1E1: Выделяют белое твердое вещество (0,052 г, 40% выход).

[00839] ИЭР-МС m/z : 457,0 $[M+H]^+$; >98% эи

[00840] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,10 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,42-8,40 (м, 2H), 7,73-7,71 (м, 2H), 7,60 (дд, 1H), 7,44 (т, 2H), 7,41-7,28 (м, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,28 (дкв, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,25 (д, 3H).

[00841] Изомер-2_D1E2: Выделяют белое твердое вещество (0,068 г, 53% выход)

[00842] ИЭР-МС m/z : 457,0 $[M+H]^+$; >98% эи

[00843] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,10 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,42-8,40 (м, 2H), 7,73-7,71 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 7,43 (т, 2H), 7,32-7,28 (м, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,25 (д, 3H).

[00844] Изомер-3_D2E1: Выделяют белое твердое вещество (0,041 г, 47% выход)

[00845] ИЭР-МС m/z : 457,1 $[M+H]^+$; >98% эи

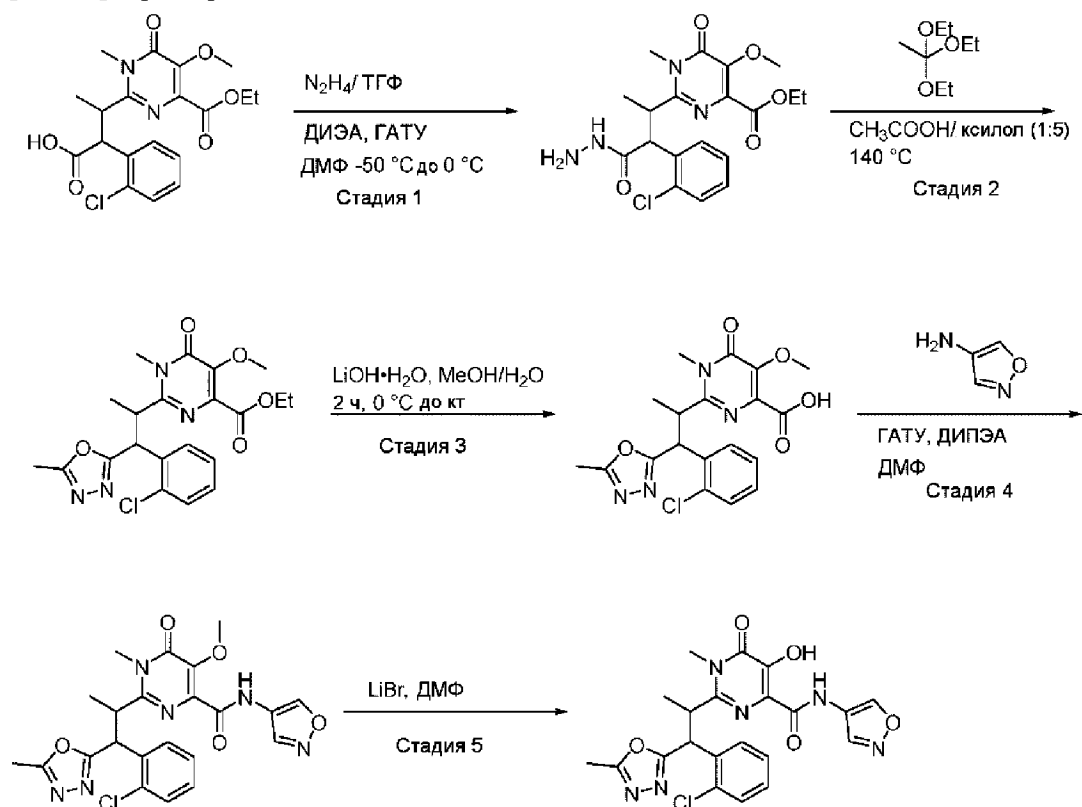
[00846] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 δ 11,19 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,71-8,67 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 4H), 7,11-7,08 (м, 1H), 4,99 (д, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 1,30 (д, 3H).

[00847] Изомер-4_D2E2: Выделяют белое твердое вещество (0,049 г, 47% выход)

[00848] ИЭР-МС m/z : 457,1 $[M+H]^+$; >98% эи

[00849] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,20 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,69-8,67 (м, 2H), 7,87 (дд, 1H), 7,24-7,17 (м, 4H), 7,10 (т, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,34 (дд, 1H), 3,43 (с, 3H), 1,30 (д, 3H).

[00850] Пример 156



[00851] D1 изомер получают с использованием *t*-Bu защищенной карбоновой кислоты

[00852] D2 Изомер получают с использованием *Bn* защищенной карбоновой кислоты

[00853] Стадия 1: этил 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(гидразинкарбонил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат

[00854] К перемешиваемой смеси 2-(2-хлорфенил)-3-[4-(этоксикарбонил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-2-ил]бутановой кислоты (0,200 г, 0,5 ммоль) и гексафторфосфата *N*, *N*, *N*-тетрамethyl-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,465 г, 1,2 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют гидразин (1,00 мл, 20,6 ммоль) по каплям при - 5 °С, затем ДИПЭА (189,67 мг, 1,5 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 20 мин при - 5 °С и затем нагревают до 0 °С и гасят водой. Продукт экстрагируют EtOAc (3×100

мл) и объединенные органические слои промывают водой (3×100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт используют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

[00855] ИЭР-МС m/z 423,0 [M+H]⁺.

[00856] Стадия 2: этил 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат

[00857] В 40 мл пробирку добавляют этил 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(гидразинкарбонил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат (1,22 г, 2,885 ммоль) и триэтилортоацетат (0,94 мг, 0,006 ммоль), затем смесь уксусной кислоты и ксилола (1:6) (7,00 мл). Полученную смесь нагревают до 140°C и перемешивают в течение 1 ч, затем охлаждают до кт и сушат в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой с получением продукта в виде темного желтого масла (0,300 г, 25% выход).

[00858] ИЭР-МС m/z 447,1 [M+H]⁺.

[00859] Стадия 3 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоновой кислоты

[00860] К перемешиваемому раствору 3(этил 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (0,300 г, 1,2 ммоль) в MeOH/воде (5:1, 5 мл) добавляют LiOH·H₂O (0,056 г, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч, и в этот момент смесь концентрируют в вакууме и полученный продукт применяют сразу без дальнейшей очистки.

[00861] ИЭР-МС m/z 419,1 [M+H]⁺.

[00862] Стадия 4 5(2-[1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид

[00863] К перемешиваемому раствору 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоновой кислоты (0,385 г, 0,9 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (0,116 г, 1,4 ммоль) в ДМФ (4,5 мл) добавляют ГАТУ (0,699 г, 1,8 ммоль), затем ДИПЭА (0,594 г, 4,6 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, в этот момент ее разбавляют водой (50 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (1:1 EtOAc/пет. эфир) фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде темно-желтого твердого вещества (0,300 г, 78% выход).

[00864] ИЭР-МС m/z : 485,1 [M+H]⁺

[00865] Энантиомеры этого продукта разделяют преп. хиральной ВЭЖХ:

[00866] D1: Колонка: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50 мм 3 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ 1:1 (0,1% ДЭА), Подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 1 мл/мин;

Градиент: 30% В - 30% В

[00867] Пик 1 (Изомер-1_D1E1): дает белое твердое вещество (158 мг)

[00868] Пик 2 (Изомер-2_D1E2): дает белое твердое вещество (108 мг)

[00869] D2: CHIRALPAK IF-3, 4,6*50 мм, 3,0 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 25% В - 25% В за 10 мин

[00870] Пик 1 (Изомер-3_D2E1): дает белое твердое вещество (96 мг).

[00871] Пик 2 (Изомер-4_D2E2): дает белое твердое вещество (93 мг).

[00872] Стадия 5 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00873] К раствору 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида (0,096 г, 0,2 ммоль), растворенного в ДМФ (5,0 мл), добавляют LiBr (0,258 г, 3 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 95°C и перемешивают в течение 3 ч, и в этот момент полное превращение в продукт наблюдают ЖХМС. Реакцию затем охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой.

[00874] Изомер-1_D1E1: Выделяют белое твердое вещество

[00875] ИЭР-МС m/z : 471,1 [M+H]⁺; >98% эи

[00876] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,36 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,63 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, *J*=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 2H), 5,49 (д, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,10 (д, *J*=6,8 Гц, 3H)

[00877] Изомер-2_D1E2: Выделяют белое твердое вещество

[00878] ИЭР-МС m/z : 471,1 [M+H]⁺; >98% эи

[00879] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,36 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,63 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, *J*=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,48-7,27 (м, 2H), 5,49 (д, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,32 (с, 2H), 1,10 (д, *J*=6,8 Гц, 2H).

[00880] Изомер-3_D2E1: Выделяют белое твердое вещество (0,041 г, 47% выход)

[00881] ИЭР-МС m/z : 471,2 [M+H]⁺; >98% эи

[00882] ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,42 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,43 (дд, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 5,54 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,45 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

[00883] Изомер-4_D2E2: Выделяют белое твердое вещество (0,049 г, 47% выход)

[00884] ИЭР-МС m/z : 471,2 [M+H]⁺; >95% эи

[00885] ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,42 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,43 (дд, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 5,54 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,45 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Таблица 6. Номера примеров и химические наименования всех изомеров

Пример	Наименования
1	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-

[illegible]

	карбоксамид
4	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
5	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(6-метилпиридин-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
6	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[illegible]

	2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
10	2-((1R,2R)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
11	2-((1R,2R)-1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
12	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-

	N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
13	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
14	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
15	2-((1R,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

	2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
16	2-((1R,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
17	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
18	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-

	ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
19	2-((1S,2S)-1-(2,6-дицианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2,6-дицианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2,6-дицианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2,6-дицианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
20	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
21	трет-бутил 4-(2-(4-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-2-(5-гидрокси-4-(изоксазол-4-ил)карбамоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропил)-1H-

	пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат
	трет-бутил 4-(2-(4-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-2-(5-гидрокси-4-(изоксазол-4-илкарбамоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат
	трет-бутил 4-(2-(4-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-2-(5-гидрокси-4-(изоксазол-4-илкарбамоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат
	трет-бутил 4-(2-(4-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-2-(5-гидрокси-4-(изоксазол-4-илкарбамоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат
22	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
23	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

24	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
25	2-((1R,2R)-1-(2-циано-4,5-дифторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-4,5-дифторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-4,5-дифторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-4,5-дифторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
26	2-((1R,2R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-

	ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
27	2-((1R,2R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
28	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
29	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-

	дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
30	2-((1S,2S)-1-(2-циано-4-(трифторметил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-циано-4-(трифторметил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-4-(трифторметил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-(трифторметил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
31	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
32	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[illegible]

[illegible]

	карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
39	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
40	2-((2R,3S)-3-(2-цианофенил)-1,1,1-трифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((2S,3R)-3-(2-цианофенил)-1,1,1-трифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((2S,3S)-3-(2-цианофенил)-1,1,1-трифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((2R,3R)-3-(2-цианофенил)-1,1,1-трифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

41	2-((2R,3S)-3-(2-цианофенил)-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((2S,3R)-3-(2-цианофенил)-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((2S,3S)-3-(2-цианофенил)-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((2R,3R)-3-(2-цианофенил)-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
42	2-((2S,3S)-3-(2-циано-5-фторфенил)-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((2R,3R)-3-(2-циано-5-фторфенил)-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((2S,3R)-3-(2-циано-5-фторфенил)-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((2R,3S)-3-(2-циано-5-фторфенил)-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
148	(R)-2-(2-(2-цианофенил)-1,1-дифтор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	(S)-2-(2-(2-цианофенил)-1,1-дифтор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
44	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-

	гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
45	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
46	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
47	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
48	2-((1S,2R)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,5-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,5-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,5-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,5-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
49	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
50	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(оксазол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(оксазол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(оксазол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(оксазол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
51	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
52	2-((1R,2R)-1-(4-циано-2-метил-1H,2,4-пиразол-3-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(4-циано-2-метил-1H,2,4-пиразол-3-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(4-циано-2-метил-1H,2,4-пиразол-3-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(4-циано-2-метил-1H,2,4-пиразол-3-ил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
53	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(6-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(6-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(6-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(6-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
54	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
55	2-((1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
56	2-((1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-

	ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
57	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
58	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-циано-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-циано-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-циано-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-циано-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
59	2-((1R,2R)-1-(3-циано-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-циано-5-фторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-

	дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-циано-5-фторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-циано-5-фторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-циано-5-фторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
60	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
61	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[illegible]

	5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
65	2-((1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
66	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
67	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[illegible]

	ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
71	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
72	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
73	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-

	дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
74	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
75	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
76	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
77	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
78	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
79	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-

	гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
80	2-((1R,2R)-1-(2-циано-4-гидроксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-4-гидроксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-гидроксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-4-гидроксифенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
81	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
82	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-

	карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
83	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
84	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[illegible]

	ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
88	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(1-(оксетан-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(1-(оксетан-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(1-(оксетан-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(1-(оксетан-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
89	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
90	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-

	дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
91	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
92	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
93	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
94	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(оксетан-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(оксетан-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(оксетан-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(оксетан-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
95	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
96	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-циано-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-циано-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-

	ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
97	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
98	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
99	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-циано-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-

	1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-циано-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-циано-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-циано-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
100	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(1-циано-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(1-циано-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(1-циано-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(1-циано-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
101	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[illegible]

	пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
105	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
106	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
107	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-

	1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
108	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
109	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
110	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
111	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
112	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
113	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-

	2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
114	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
115	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
116	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-

	карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
117	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
118	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[illegible]

	ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
122	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
123	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
124	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-

	карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
125	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
126	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(5,6-диметилпиразин-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
127	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
128	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
129	2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
130	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-

	ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
131	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
132	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
133	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-

	карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
134	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-этил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-этил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-этил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-этил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
135	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

136	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
137	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
138	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-

	гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
139	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
140	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
141	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(2H-индазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(2H-индазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(2H-индазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(2H-индазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

142	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
143	2-((1R,2R)-1-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
144	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-

[illegible]

	карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(5-карбамоил-1H-пиразол-1-ил)-1-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
149	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-этил-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-этил-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-этил-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-1-этил-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
150	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-1-изопропил-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-1-изопропил-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-1-изопропил-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-1-изопропил-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
151	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
152	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
153	2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(N-метилацетамидо)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(N-метилацетамидо)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(N-метилацетамидо)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(N-метилацетамидо)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
154	2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-

	ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
155	2-((1S,2R)-1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
156	2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид
	2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

Биохимический анализ hTREX1

[00886] Эффективность соединения оценивают с помощью флуоресцентного анализа, измеряющего деградацию специального субстрата дцДНК, имеющего пару флуорофор-гаситель на противоположных цепях. Деградация дцДНК высвобождает свободный флуорофор для получения флуоресцентного сигнала. В частности, 7,5 мкл полноразмерного TREX1 человека с N-концевой меткой His-Tev (экспрессированного в *E. coli* и очищенного своими силами) в реакционном буфере (50 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 2

мМ DTT, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (масс./об.) Tween-20, 5 мМ MgCl₂, pH 7,4) добавляют в 384-луночный планшет Black ProxiPlate Plus (PerkinElmer), который уже содержит соединение (150 нл) в различных концентрациях в виде 10-точечной кривой доза-ответ в ДМСО. Планшет инкубируют при 25°C в течение 4 часов. Реакции инициируют добавлением 7,5 мкл субстрата дцДНК (цепь А: 5' TEX615/GCT AGG CAG 3'; цепь В: 5' CTG CCT AGC/IAbRQSp (Integrated DNA Technologies)) в реакционный буфер. Конечные концентрации составляют 4 пМ TREX1, 60 нМ субстрата дцДНК в реакционном буфере с 1,0% ДМСО (об./об.). Через 18 часов при 25°C, реакции гасят добавлением 2 мкл 500 мМ ЭДТК. Конечные концентрации в погашенной реакции составляют 3,5 пМ TREX1, 53 нМ ДНК и 59 мМ ЭДТК в объеме 17 мкл. После 5-минутной инкубации при комнатной температуре, планшеты считывают с помощью планшетного ридера EnVision (PerkinElmer), измеряя флуоресценцию при 615 нм после возбуждения светом с 570 нм. Значения IC₅₀ рассчитывают путем сравнения измеренной флуоресценции при 615 нм с контрольными лунками, предварительно гашеными ЭДТК (100% ингибирование) и контролями без ингибитора (0% ингибирование), используя нелинейную четырехпараметрическую аппроксимацию методом наименьших квадратов и либо Genedata, либо GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.).

Биохимический анализ mTREX1

[00887] Эффективность соединения оценивают с помощью флуоресцентного анализа, измеряющего деградацию специального субстрата дцДНК, имеющего пару флуорофор-гаситель на противоположных цепях. Деградация дцДНК высвобождает свободный флуорофор для получения флуоресцентного сигнала. В частности, 7,5 мкл полноразмерного TREX1 мыши с N-концевой меткой His-Tev (экспрессированного в *E. coli* и очищенного своими силами) в реакционном буфере (50 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 2 мМ DTT, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (масс./об.) Tween-20, 5 мМ MgCl₂, pH 7,4) добавляют в 384-луночный планшет Black ProxiPlate Plus (PerkinElmer), который уже содержит соединение (150 нл) в различных концентрациях в виде 10-точечной кривой доза-ответ в ДМСО. Планшет инкубируют при 25°C в течение 4 часов. Реакции инициируют добавлением 7,5 мкл субстрата дцДНК (цепь А: 5' TEX615/GCT AGG CAG 3'; цепь В: 5' CTG CCT AGC/IAbRQSp (Integrated DNA Technologies)) в реакционный буфер. Конечные концентрации составляют 6 пМ TREX1, 60 нМ субстрата дцДНК в реакционном буфере с 1,0% ДМСО (об./об.). Через 18 часов при 25°C, реакции гасят добавлением 2 мкл 500 мМ ЭДТК. Конечные концентрации в погашенной реакции составляют 5,3 пМ TREX1, 53 нМ ДНК и 59 мМ ЭДТК в объеме 17 мкл. После 5-минутной инкубации при комнатной температуре, планшеты считывают с помощью планшетного ридера EnVision (PerkinElmer), измеряя флуоресценцию при 615 нм после возбуждения светом с 570 нм. Значения IC₅₀ рассчитывают путем сравнения измеренной флуоресценции при 615 нм с контрольными лунками, предварительно гашеными ЭДТК (100% ингибирование) и контролями без ингибитора (0% ингибирование), используя нелинейную четырехпараметрическую аппроксимацию методом наименьших квадратов и либо

Genedata, либо GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.).

Биохимический анализ hTREX2

[00888] Эффективность соединения оценивают с помощью флуоресцентного анализа, измеряющего деградацию специального субстрата дцДНК, имеющего пару флуорофор-гаситель на противоположных цепях. Деградация дцДНК высвобождает свободный флуорофор для получения флуоресцентного сигнала. В частности, 7,5 мкл полноразмерного TREX2 человека с N-концевой меткой His-Tev (остатки M44-A279, экспрессированного в *E. coli* и очищенного своими силами) в реакционном буфере (50 mM Трис, 150 mM NaCl, 2 mM DTT, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (масс./об.) Tween-20, 5 mM MgCl₂, pH 7,4) добавляют в 384-луночный планшет Black ProxiPlate Plus (PerkinElmer), который уже содержит соединение (150 нл) в различных концентрациях в виде 10-точечной кривой доза-ответ в ДМСО. Планшет инкубируют при 25°C в течение 4 часов. Реакции инициируют добавлением 7,5 мкл субстрата дцДНК (цепь А: 5' TEX615/GCT AGG CAG 3'; цепь В: 5' CTG CCT AGC/IAbRQSp (IDT)) в реакционный буфер. Конечные концентрации составляют 50 пМ TREX1, 60 нМ субстрата дцДНК в реакционном буфере с 1,0% ДМСО (об./об.). Через 18 часов при 25°C, реакции гасят добавлением 2 мкл 500 mM ЭДТК. Конечные концентрации в погашенной реакции составляют 44 пМ TREX1, 53 нМ ДНК и 59 mM ЭДТК в объеме 17 мкл. После 5-минутной инкубации при комнатной температуре, планшеты считывают с помощью планшетного ридера EnVision (PerkinElmer), измеряя флуоресценцию при 615 нм после возбуждения светом с 570 нм. Значения IC₅₀ рассчитывают путем сравнения измеренной флуоресценции при 615 нм с контрольными лунками, предварительно гашеными стоп-буфером (100% ингибирование) и контролями без ингибитора (0% ингибирование), используя нелинейную четырехпараметрическую аппроксимацию методом наименьших квадратов и либо Genedata, либо GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.).

Таблица 7. Биохимические данные IC₅₀ hTREX1 и mTREX1 и биохимическая селективность для hTREX1 по сравнению с hTREX2.

hTREX1 IC₅₀: A=<0,001 мкМ; B=0,001-0,01 мкМ; C=>0,01 мкМ. mTREX1 IC₅₀: A=<0,001 мкМ; B=0,001-0,01 мкМ; C=>0,01 мкМ. Селективность hTREX1 к hTREX2: A=<25-кратная селективность для hTREX1, B=25-50-кратная селективность для hTREX1, C=>50-кратная селективность для hTREX1

	hTREX1 IC ₅₀	mTREX1 IC ₅₀	Селективность hTREX1 к hTREX2
Пример 1 D1E1	B	B	A
Пример 1 D1E2	C	C	A
Пример 1 D2E1	C	C	
Пример 1 D2E2	C	C	B
Пример 2 D1E1	A	B	C
Пример 2 D1E2	C	C	A

Пример 2 D2E1	С	С	
Пример 2 D2E2	С	С	А
Пример 3 D1E1	А	А	С
Пример 3 D1E2	С	С	
Пример 3 D2E1	С	С	
Пример 3 D2E2	В	С	
Пример 4 D1E1	А	В	
Пример 4 D1E2	С	С	
Пример 4 D2E1	С	С	
Пример 4 D2E2	В	С	В
Пример 5 D1E1	С	С	
Пример 5 D1E2	А	А	В
Пример 5 D2E1	С	С	В
Пример 5 D2E2	В	С	
Пример 6 D1E1	А	А	С
Пример 6 D1E2	В	С	В
Пример 6 D2E1	С	С	
Пример 6 D2E2	В	С	
Пример 7 D1E1	В	С	
Пример 7 D1E2	С	С	
Пример 7 D2E1	С	С	
Пример 7 D2E2	С	С	В
Пример 8 D1E1	С	С	
Пример 8 D1E2	А	В	
Пример 8 D2E1	С	С	
Пример 8 D2E2	В	С	
Пример 9 D1E1	А	В	С
Пример 9 D1E2	С	С	
Пример 9 D2E1	В	С	С
Пример 9 D2E2	С	С	
Пример 10 D1E1	А	А	С
Пример 10 D1E2	В	С	
Пример 10 D2E1	А	В	С
Пример 10 D2E2	С	С	

Пример 11 D1E1	A	A	B
Пример 11 D1E2	C	C	B
Пример 11 D2E1	C	C	
Пример 11 D2E2	C	C	
Пример 12 D1E1	A	B	C
Пример 12 D1E2	C	C	B
Пример 12 D2E1	B	C	C
Пример 12 D2E2	C	C	
Пример 13 D1E1	A	A	C
Пример 13 D1E2	C	C	B
Пример 13 D2E1	B	C	B
Пример 13 D2E2	C	C	
Пример 14 D1E1	C	C	
Пример 14 D1E2	A	B	C
Пример 14 D2E1	C	C	A
Пример 14 D2E2	C	C	
Пример 15 D1E1	A	B	C
Пример 15 D1E2	C	C	
Пример 15 D2E1	C	C	B
Пример 15 D2E2	C	C	
Пример 16 D1E1	A	A	C
Пример 16 D1E2	C	C	
Пример 16 D2E1	C	C	
Пример 16 D2E2	C	C	
Пример 17 D1E1	C	C	
Пример 17 D1E2	A	A	
Пример 17 D2E1	C	C	B
Пример 17 D2E2	C	C	
Пример 18 D1E1	C	C	
Пример 18 D1E2	A	B	
Пример 18 D2E1	C	C	
Пример 18 D2E2	C	C	
Пример 19 D1E1	C	C	
Пример 19 D1E2	A	B	

Пример 19 D2E1	C	C	
Пример 19 D2E2	C	C	
Пример 20 D1E1	A	B	C
Пример 20 D1E2	C	C	
Пример 20 D2E1	C	C	B
Пример 20 D2E2	C	C	
Пример 21 D1E1	A	B	C
Пример 21 D1E2	C	C	
Пример 21 D2E1	C	C	B
Пример 21 D2E2	C	C	
Пример 22 D1E1	A	B	
Пример 22 D1E2	C	C	
Пример 22 D2E1	C	C	B
Пример 22 D2E2	C	C	
Пример 23 D1E1	C	C	
Пример 23 D1E2	A	B	C
Пример 23 D2E1	C	C	
Пример 23 D2E2	C	C	
Пример 24 D1E1	A	A	C
Пример 24 D1E2	C	C	
Пример 24 D2E1	C	C	
Пример 24 D2E2	C	C	
Пример 25 D1E1	A	B	C
Пример 25 D1E2	C	C	
Пример 25 D2E1	C	C	
Пример 25 D2E2	C	C	
Пример 26 D1E1	C	C	
Пример 26 D1E2	A	B	
Пример 26 D2E1	C	C	B
Пример 26 D2E2	C	C	
Пример 27 D1E1	A	A	C
Пример 27 D1E2	C	C	C
Пример 27 D2E1	C	C	
Пример 27 D2E2	C	C	

Пример 28 D1E1	A	B	
Пример 28 D1E2	C	C	
Пример 28 D2E1	C	C	
Пример 28 D2E2	C	C	
Пример 29 D1E1	A	B	C
Пример 29 D1E2	C	C	
Пример 29 D2E1	C	C	
Пример 29 D2E2	C	C	
Пример 30 D1E1	A	A	C
Пример 30 D1E2	C	C	
Пример 30 D2E1	C	C	
Пример 30 D2E2	C	C	
Пример 31 D1E1	A	B	
Пример 31 D1E2	C	C	
Пример 31 D2E1	C	C	
Пример 31 D2E2	C	C	
Пример 32 D1E1	A	B	
Пример 32 D1E2	B	C	
Пример 32 D2E1	C	C	C
Пример 32 D2E2	C	C	
Пример 33 D1E1	B	B	C
Пример 33 D1E2	C	C	
Пример 33 D2E1	C	C	
Пример 33 D2E2	C	C	
Пример 34 D1E1	A	B	
Пример 34 D1E2	C	C	
Пример 34 D2E1	C	C	C
Пример 34 D2E2	C	C	
Пример 35 D1E1	A	B	C
Пример 35 D1E2	C	C	
Пример 35 D2E1	B	C	
Пример 35 D2E2	C	C	
Пример 36 D1E1	A	B	
Пример 36 D1E2	C	C	

Пример 36 D2E1	С	С	В
Пример 36 D2E2	С	С	
Пример 37 D1E1	А	В	
Пример 37 D1E2	С	С	
Пример 37 D2E1	С	С	
Пример 37 D2E2	С		
Пример 38 D1E1	А	А	
Пример 38 D1E2	С	С	
Пример 38 D2E1	С	С	
Пример 38 D2E2	В	С	
Пример 39 D1E1	С	С	
Пример 39 D1E2	С	С	
Пример 39 D2E1	С	С	
Пример 39 D2E2	В	С	С
Пример 40 D1E1	С	С	
Пример 40 D1E2	А	В	В
Пример 40 D2E1	С	С	
Пример 40 D2E2	С	С	В
Пример 41 D1E1	С	С	
Пример 41 D1E2	А	В	С
Пример 41 D2E1	В	С	
Пример 41 D2E2	С	С	
Пример 42 D1E1	С	С	
Пример 42 D1E2	А	В	С
Пример 42 D2E1	В	С	В
Пример 42 D2E2	С	С	
Пример 148 D1	В	С	С
Пример 148 D2	С	С	
Пример 44 D1E1	С	С	А
Пример 44 D1E2	В	В	В
Пример 44 D2E1	С	С	
Пример 44 D2E2	С	С	А
Пример 45 D1E1	В	С	В
Пример 45 D1E2	С	С	А

Пример 47 D1E1	A		
Пример 47 D1E2	C		
Пример 49 D1E1	B	B	
Пример 49 D1E2	C	C	
Пример 50 D1E1	B	C	
Пример 50 D1E2	C	C	
Пример 50 D2E1	C	C	C
Пример 50 D2E2	C	C	
Пример 51 D1E1	C	C	
Пример 51 D1E2	B	C	
Пример 51 D2E1	C	C	
Пример 51 D2E2	C	C	
Пример 52 D1E1	B	C	
Пример 52 D1E2	C	C	
Пример 52 D2E1	C	C	
Пример 52 D2E2	C	C	
Пример 53 D1E1	C	C	
Пример 53 D1E2	A	B	C
Пример 53 D2E1	C	C	
Пример 53 D2E2	C	C	
Пример 54 D1E1	B	B	
Пример 54 D1E2	C	C	
Пример 55 D1E1	A	A	C
Пример 55 D1E2	C	C	
Пример 55 D2E1	C		
Пример 55 D2E2	B	C	C
Пример 56 D1E1	A	A	C
Пример 56 D1E2	C	C	
Пример 56 D2E1	B	C	
Пример 56 D2E2	C	C	
Пример 57 D1E1	B	C	C
Пример 57 D1E2	A	B	C
Пример 57 D2E1	B	C	C
Пример 57 D2E2	C	C	

Пример 59 D1E1	С	С	
Пример 59 D1E2	А	А	С
Пример 60 D1E1	А	В	В
Пример 60 D1E2	В	С	А
Пример 60 D2E1	С	С	А
Пример 60 D2E2	С	С	А
Пример 61 D1E1	А	В	
Пример 61 D1E2	С	С	
Пример 61 D2E1	С	С	
Пример 61 D2E2	С	С	
Пример 62 D1E1	С	С	
Пример 62 D1E2	С	С	
Пример 62 D2E1	С	С	
Пример 62 D2E2	А	В	
Пример 63 D1E1	А	В	С
Пример 63 D1E2	В	С	С
Пример 63 D2E1	С	С	
Пример 63 D2E2	С	С	
Пример 64 D1E1	А	С	
Пример 64 D1E2	С	С	
Пример 64 D2E1	А	В	С
Пример 64 D2E2	С	С	
Пример 65 D1E1	А	А	
Пример 65 D1E2	С	С	
Пример 65 D2E1	В	С	С
Пример 65 D2E2	А	С	
Пример 66 D1E1	А	А	В
Пример 66 D1E2	В	С	
Пример 66 D2E1	В	С	
Пример 66 D2E2	С	С	
Пример 67 D1E1	С		
Пример 67 D1E2	А		
Пример 67 D2E1	С		
Пример 67 D2E2	С		

Пример 68 D1E1	A	A	
Пример 68 D1E2	C	C	
Пример 68 D2E1	A	C	B
Пример 68 D2E2	C	C	
Пример 69 D1E1	B	B	B
Пример 69 D1E2	C	C	
Пример 69 D2E1	C	C	
Пример 69 D2E2	B	C	B
Пример 70 D1E1	A	A	C
Пример 70 D1E2	C	C	
Пример 70 D2E1	B	C	
Пример 70 D2E2	C	C	
Пример 71 D1E1	A	A	C
Пример 71 D1E2	C	C	
Пример 71 D2E1	C	C	
Пример 71 D2E2	C	C	
Пример 72 D1E1	A	B	
Пример 72 D1E2	C	C	
Пример 72 D2E1	C	C	
Пример 72 D2E2	C	C	
Пример 73 D1E1	A	B	C
Пример 73 D1E2	C	C	
Пример 73 D2E1	C	C	
Пример 73 D2E2	C	C	
Пример 74 D1E1	A		
Пример 74 D1E2	C		
Пример 74 D2E1	C		
Пример 74 D2E2	C		
Пример 75 D1E1	A	B	
Пример 75 D1E2	C	C	
Пример 75 D2E1	C	C	
Пример 75 D2E2	C	C	
Пример 76 D1E1	A		
Пример 77 D1E1	A	B	C

Пример 77 D1E2	С	С	А
Пример 77 D2E1	С	С	А
Пример 77 D2E2	С	С	А
Пример 78 D1E1	А	В	
Пример 78 D1E2	С	С	А
Пример 78 D2E1	В	С	
Пример 78 D2E2	С	С	
Пример 79 D1E1	С	С	А
Пример 79 D1E2	В	С	В
Пример 79 D2E1	В	С	А
Пример 79 D2E2	С	С	А
Пример 80 D1E1	А	В	С
Пример 80 D1E2	С	С	С
Пример 80 D2E1	С	С	
Пример 80 D2E2	В	С	В
Пример 81 D1E1	С	С	А
Пример 81 D1E2	А	В	С
Пример 81 D2E1	В	С	В
Пример 81 D2E2	С	С	В
Пример 82 D1E1	А	В	С
Пример 82 D1E2	С	С	В
Пример 82 D2E1	В	С	С
Пример 82 D2E2	С	С	В
Пример 83 D1E1	А	С	С
Пример 83 D1E2	С	С	А
Пример 83 D2E1	В	С	В
Пример 83 D2E2	С	С	А
Пример 84 D1E1	А	В	В
Пример 84 D1E2	С	С	
Пример 85 D1E1	А	А	В
Пример 85 D1E2	В	С	А
Пример 85 D2E1	С	С	А
Пример 85 D2E2	С	С	А
Пример 86 D1E1	А	В	В

Пример 86 D1E2	В	С	А
Пример 86 D2E1	С	С	А
Пример 86 D2E2	С	С	А
Пример 87 D1E1	С	С	
Пример 87 D2E1	С	С	
Пример 88 D1E1	А	В	А
Пример 88 D1E2	В	С	А
Пример 88 D2E1	С	С	А
Пример 88 D2E2	С	С	А
Пример 89 D1E1	С	С	А
Пример 89 D1E2	А	В	С
Пример 90 D1E1	А	В	С
Пример 90 D1E2	С	С	А
Пример 90 D2E1	С	С	В
Пример 90 D2E2	В	С	В
Пример 91 D1E1	А	А	В
Пример 91 D1E2	С	С	А
Пример 92 D1E1	В	В	А
Пример 92 D1E2	В	С	А
Пример 93 D1E1	В	В	В
Пример 93 D1E2	В	С	А
Пример 94 D1E1	В	В	В
Пример 94 D1E2	С	С	А
Пример 95 D1E1	А	В	С
Пример 95 D1E2	С	С	А
Пример 95 D2E1	С	С	А
Пример 95 D2E2	С	С	А
Пример 96 D1E1	А	В	А
Пример 96 D1E2	С	С	А
Пример 96 D2E1	С	С	А
Пример 96 D2E2	А	В	С
Пример 97 D1E1	В	В	С
Пример 97 D1E2	В	С	А
Пример 98 D1E1	В	В	В

Пример 98 D1E2	С	В	А
Пример 99 D1E1	В	С	А
Пример 99 D1E2	В	В	В
Пример 100 D1E1	В	В	А
Пример 100 D1E2	В	С	А
Пример 101 D1E1	С	С	А
Пример 101 D1E2	А	В	С
Пример 102 D1E1	С	С	А
Пример 102 D1E2	А	В	В
Пример 103 D1E1	С	С	А
Пример 103 D1E2	А	А	С
Пример 103 D2E1	В	С	А
Пример 103 D2E2	С	С	А
Пример 104 D1E1	В	В	В
Пример 104 D1E2	С	С	А
Пример 104 D2E1	С	С	А
Пример 104 D2E2	В	С	В
Пример 105 D1E1	С	С	А
Пример 105 D1E2	А	В	В
Пример 105 D2E1	В	С	А
Пример 105 D2E2	С	С	А
Пример 106 D1E1	А	В	В
Пример 106 D1E2	С	С	А
Пример 106 D2E1	С	С	В
Пример 106 D2E2	С	С	
Пример 107 D1E1	А	В	С
Пример 107 D1E2	С	С	А
Пример 107 D2E1	С	С	А
Пример 107 D2E2	С	С	
Пример 108 D1E1	В	С	А
Пример 108 D1E2	С	С	А
Пример 108 D2E1	В	С	А
Пример 108 D2E2	С	С	А
Пример 109 D1E1	А	В	В

Пример 109 D1E2	С	С	А
Пример 110 D1E1	А	В	С
Пример 110 D1E2	С	С	А
Пример 111 D1E1	С	С	
Пример 111 D1E2	А	В	В
Пример 111 D2E1	А	С	С
Пример 111 D2E2	С	С	А
Пример 112 D1E1	А	В	С
Пример 112 D1E2	С	С	А
Пример 112 D2E1	В	С	А
Пример 112 D2E2	С	С	А
Пример 113 D1E1	С	С	С
Пример 113 D1E2	С	С	А
Пример 113 D2E1	С	С	А
Пример 113 D2E2	С	С	
Пример 114 D1E1	В	С	В
Пример 114 D1E2	С	С	А
Пример 114 D2E1	В	С	В
Пример 114 D2E2	С	С	
Пример 115 D1E1	С	С	А
Пример 115 D1E2	А	В	В
Пример 115 D2E1	С	С	
Пример 115 D2E2	В	С	С
Пример 116 D1E1	С	С	А
Пример 116 D1E2	А	В	В
Пример 116 D2E1	В	С	А
Пример 116 D2E2	С	С	
Пример 117 D1E1	С	С	А
Пример 117 D1E2	А	В	А
Пример 117 D2E1	В	С	А
Пример 117 D2E2	С	С	А
Пример 118 D1E1	В	В	В
Пример 118 D1E2	С	С	А
Пример 118 D2E1	В	С	В

Пример 118 D2E2	С	С	А
Пример 119 D1E1	А	В	С
Пример 119 D1E2	С	С	В
Пример 119 D2E1	В	С	С
Пример 119 D2E2	С	С	А
Пример 120 D1E1	А	В	С
Пример 120 D1E2	С	С	А
Пример 120 D2E1	С	С	
Пример 120 D2E2	С	С	С
Пример 121 D1E1	А	В	С
Пример 121 D1E2	С	С	А
Пример 121 D2E1	С	С	В
Пример 121 D2E2	С	С	
Пример 122 D1E1	А	А	С
Пример 122 D1E2	С	С	В
Пример 122 D2E1	В	С	В
Пример 122 D2E2	С	С	
Пример 123 D1E1	В	В	С
Пример 123 D1E2	С	С	А
Пример 123 D2E1	В	С	С
Пример 123 D2E2	С	С	А
Пример 124 D1E1	С	С	А
Пример 124 D1E2	А	В	В
Пример 124 D2E1	С	С	А
Пример 124 D2E2	С	С	А
Пример 125 D1E1	С	С	А
Пример 125 D1E2	А	В	В
Пример 125 D2E1	В	С	А
Пример 125 D2E2	С	С	
Пример 126 D1E1	В	С	А
Пример 126 D1E2	А	В	С
Пример 126 D2E1	В	С	А
Пример 126 D2E2	С	С	
Пример 127 D1E1	А	А	В

Пример 127 D1E2	В	С	В
Пример 128 D1E1	А	А	В
Пример 128 D1E2	С	С	А
Пример 129 D1E1	С	С	А
Пример 129 D1E2	А	А	С
Пример 130 D1E1	А	А	В
Пример 130 D1E2	С	С	А
Пример 131 D1E1	С	С	А
Пример 131 D1E2	С	С	
Пример 131 D2E1	С	С	С
Пример 131 D2E2	С	С	
Пример 132 D1E1	С	С	А
Пример 132 D1E2	А	В	С
Пример 133 D1E1	С	С	А
Пример 133 D1E2	В	В	А
Пример 134 D1E1	В	В	А
Пример 134 D1E2	С	С	А
Пример 135 D1E1	В	В	В
Пример 135 D1E2	С	С	А
Пример 136 D1E1	С	С	А
Пример 136 D1E2	А	С	В
Пример 137 D1E1	А	В	В
Пример 137 D1E2	С	С	А
Пример 138 D1E1	А	В	В
Пример 138 D1E2	С	С	А
Пример 139 D1E1	В	В	А
Пример 139 D1E2	С	С	А
Пример 140 D1E1	А	В	В
Пример 140 D1E2	С	С	А
Пример 141 D1E1	В	В	А
Пример 141 D1E2	С	С	А
Пример 142 D1E1	С	С	А
Пример 142 D1E2	А	В	А
Пример 143 D1E1	А	В	В

Пример 143 D1E2	С	С	А
Пример 144 D1E1	С	С	А
Пример 144 D1E2	В	С	А
Пример 145 D1E1	В	С	В
Пример 145 D1E2	С	С	А
Пример 146 D1E1	В	С	С
Пример 146 D1E2	С	С	А
Пример 147 D1E1	А	С	С
Пример 147 D1E2	С	С	А
Пример 149 D1E1	С	С	А
Пример 149 D1E2	А	В	С
Пример 149 D2E1	С	С	А
Пример 149 D2E2	С	С	В
Пример 150 D1E1	С	С	А
Пример 150 D1E2	А	В	С
Пример 150 D2E1	С	С	А
Пример 150 D2E2	С	С	
Пример 151 D1E1	А	А	В
Пример 151 D1E2	С	С	А
Пример 151 D2E1	В	С	В
Пример 151 D2E2	С	С	
Пример 152 D1E1	С	С	В
Пример 152 D1E2	С	С	А
Пример 152 D2E1	С	С	В
Пример 152 D2E2	С	С	А
Пример 153 D1E1	С	С	
Пример 153 D1E2	С	С	А
Пример 154 D1E2	С	С	А
Пример 154 D1E1	А	В	В
Пример 155 D1E1	С	С	В
Пример 155 D1E2	В	В	С
Пример 155 D2E1	А	С	С
Пример 155 D2E2	С	С	А
Пример 156 D1E1	С	С	А

Пример 156 D1E2	C	C	A
Пример 156 D2E1	C	C	A
Пример 156 D2E2	B	C	B

Анализ клеток hTREX1 HCT116

[00889] Двойные клетки HCT116 (Invivogen, San Diego, CA, USA) получены из клеточной линии колоректальной карциномы человека HCT116. Клетки отобраны для стабильной интеграции репортерных генов SEAP и люциферазы, экспрессия которых находится под контролем 5 элементов тандемного ответа для NF-KB/AP1 и STAT1/STAT2, соответственно. Эту клеточную линию используют для мониторинга индукции интерферона I типа и последующей передачи сигнала путем измерения активности люциферазы Luc₂, секретируемой в культуральной среде.

[00890] Клетки HCT116 высевает в 96-луночные планшеты по 40000 клеток/лунку в 100 мкл DMEM с добавлением 10% FBS и 25 мМ Hepes (pH 7,2-7,5). После отстаивания в течение ночи, клетки обрабатывают TREX1i в течение 4 ч (максимальная фракция ДМСО составляет 0,1%), затем 1 мкг/мл рестриктазных фрагментов pBR322/BstNI (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA) трансфицируют Липофектаминол LTX (ThermoFisher, Grand Island, NY, USA) в соответствии с рекомендациями руководства по продукту. Коротко, Липофектамин LTX (0,35 мкл/лунку) разводят в OptiMEM (5 мкл/лунку). pBR322/BstNI (100 нг/лунку) разводят в OptiMEM (5 мкл/лунку) перед добавлением реагента Plus (0,1 мкл/100 нг ДНК). После 5-минутной инкубации при комнатной температуре, смесь ДНК по каплям смешивают с разбавленным Липофектаминол LTX. После дополнительной 10-минутной инкубации, к клеткам добавляют смесь для трансфекции (10 мкл/лунку). Клетки выдерживают при 37°C в течение 48 часов, затем контролируют активность люциферазы Luc₂ в среде для культивирования клеток.

Таблица 8. Данные EC₅₀ анализа клеток HCT116 для hTREX1.

EC₅₀: A=<0,01 мкМ; B=0,01-0,1 мкМ; C=>0,1 мкМ.

	hTREX1 HCT116 IC50		hTREX1 HCT116 IC50		hTREX1 HCT116 IC50
Пример 1 D1E1	B	Пример 61 D1E1	A	Пример 108 D2E1	B
Пример 2 D1E1	A	Пример 62 D2E2	A	Пример 109 D1E1	B
Пример 2 D1E2	C	Пример 63 D1E1	A	Пример 110 D1E1	C
Пример 2 D2E2	C	Пример 65 D1E1	A	Пример 111 D1E2	B

Пример 3 D1E1	A		Пример 65 D2E2	A		Пример 111 D2E1	C
Пример 3 D2E2	C		Пример 68 D1E1	A		Пример 112 D1E1	B
Пример 4 D1E1	B		Пример 68 D2E1	A		Пример 112 D2E1	C
Пример 4 D2E2	C		Пример 69 D1E1	B		Пример 113 D1E1	B
Пример 5 D1E2	A		Пример 69 D2E2	B		Пример 114 D1E1	C
Пример 5 D2E2	C		Пример 70 D1E1	A		Пример 114 D2E1	C
Пример 6 D1E1	A		Пример 71 D1E1	A		Пример 115 D1E2	A
Пример 6 D1E2	C		Пример 75 D1E1	C		Пример 115 D2E2	C
Пример 6 D2E2	C		Пример 77 D1E1	B		Пример 116 D1E1	C
Пример 7 D1E1	C		Пример 77 D1E2	C		Пример 116 D1E2	B
Пример 8 D1E2	B		Пример 77 D2E1	C		Пример 116 D2E1	C
Пример 8 D2E2	C		Пример 78 D1E1	A		Пример 117 D1E2	A
Пример 9 D1E1	B		Пример 78 D2E1	B		Пример 117 D2E1	C
Пример 9 D2E1	C		Пример 79 D1E2	C		Пример 118 D1E1	B
Пример 10 D1E1	A		Пример 79 D2E1	C		Пример 118 D2E1	C
Пример 10 D1E2	B		Пример 80 D1E1	C		Пример 119 D1E1	A
Пример 10 D2E1	A		Пример 80 D2E2	C		Пример 119 D1E2	C

Пример 11 D1E1	С		Пример 81 D1E2	А		Пример 119 D2E1	С
Пример 12 D1E1	В		Пример 81 D2E1	С		Пример 119 D2E2	С
Пример 12 D2E1	С		Пример 82 D1E1	А		Пример 120 D1E1	А
Пример 13 D1E1	А		Пример 82 D2E1	С		Пример 120 D2E2	С
Пример 13 D2E1	С		Пример 83 D1E1	В		Пример 121 D1E1	А
Пример 14 D1E2	А		Пример 83 D2E1	С		Пример 121 D2E1	С
Пример 15 D1E1	А		Пример 84 D1E1	В		Пример 122 D1E1	А
Пример 16 D1E1	А		Пример 85 D1E1	В		Пример 122 D2E1	С
Пример 17 D1E2	А		Пример 85 D1E2	С		Пример 123 D1E1	С
Пример 18 D1E2	С		Пример 85 D2E1	С		Пример 123 D2E1	С
Пример 19 D1E2	А		Пример 86 D1E1	С		Пример 124 D1E2	В
Пример 20 D1E1	В		Пример 86 D1E2	С		Пример 125 D1E2	А
Пример 21 D1E1	В		Пример 88 D1E1	С		Пример 125 D2E1	С
Пример 22 D1E1	А		Пример 88 D1E2	С		Пример 126 D1E1	С
Пример 23 D1E2	В		Пример 88 D2E1	С		Пример 126 D1E2	В
Пример 24 D1E1	А		Пример 89 D1E2	А		Пример 126 D2E1	С
Пример 25 D1E1	А		Пример 90 D1E1	А		Пример 127 D1E1	А

Пример 26 D1E2	В		Пример 90 D2E2	С		Пример 127 D1E2	С
Пример 27 D1E1	А		Пример 91 D1E1	А		Пример 128 D1E1	А
Пример 28 D1E1	В		Пример 91 D1E2	С		Пример 128 D1E2	С
Пример 29 D1E1	А		Пример 92 D1E1	С		Пример 129 D1E2	А
Пример 30 D1E1	А		Пример 93 D1E1	В		Пример 130 D1E1	А
Пример 31 D1E1	С		Пример 93 D1E2	С		Пример 132 D1E2	В
Пример 32 D1E1	С		Пример 94 D1E1	С		Пример 133 D1E2	В
Пример 32 D1E2	С		Пример 95 D1E1	А		Пример 134 D1E1	С
Пример 33 D1E1	С		Пример 95 D1E2	С		Пример 135 D1E1	С
Пример 34 D1E1	С		Пример 96 D1E1	С		Пример 136 D1E2	В
Пример 35 D1E1	С		Пример 96 D2E2	А		Пример 137 D1E1	А
Пример 35 D2E1	С		Пример 97 D1E1	С		Пример 138 D1E1	В
Пример 36 D1E1	С		Пример 97 D1E2	С		Пример 139 D1E1	С
Пример 37 D1E1	В		Пример 98 D1E1	С		Пример 140 D1E1	В
Пример 38 D1E1	А		Пример 98 D1E2	С		Пример 141 D1E1	С
Пример 38 D2E2	С		Пример 99 D1E1	С		Пример 142 D1E2	С
Пример 40 D1E2	С		Пример 99 D1E2	С		Пример 143 D1E1	В

Пример 41 D1E2	A		Пример 100 D1E1	C		Пример 144 D1E2	C
Пример 42 D1E2	B		Пример 100 D1E2	C		Пример 145 D1E1	B
Пример 148 D1E1	C		Пример 101 D1E2	B		Пример 146 D1E1	C
Пример 44 D1E2	B		Пример 102 D1E2	B		Пример 147 D1E1	B
Пример 45 D1E1	C		Пример 103 D1E1	C		Пример 149 D1E2	B
Пример 50 D1E1	C		Пример 103 D1E2	B		Пример 150 D1E2	B
Пример 51 D1E2	B		Пример 103 D2E1	C		Пример 151 D1E1	B
Пример 52 D1E1	B		Пример 104 D1E1	C		Пример 151 D2E1	C
Пример 52 D2E1	C		Пример 104 D2E2	C		Пример 152 D1E1	C
Пример 53 D1E2	A		Пример 105 D1E2	A		Пример 152 D2E1	C
Пример 57 D1E1	B		Пример 105 D2E1	C		Пример 154 D1E1	C
Пример 57 D1E2	A		Пример 106 D1E1	B		Пример 155 D1E2	C
Пример 59 D1E2	A		Пример 107 D1E1	B		Пример 155 D2E1	B
Пример 60 D1E1	B		Пример 108 D1E1	C		Пример 156 D1E1	C
						Пример 156 D2E2	C

Кинетические анализы TREX1

[00891] Кинетику связывания соединения оценивают с использованием пары анализов TR-FRET, которые измеряют долю белка, связанного с биотинилированным ингибитором TREX1 («зонд»).

[00892] Ассоциация

[00893] Полноразмерный TREX1 человека с N-концевой меткой His-Tev (экспрессированный в *E. coli* и очищенный своими силами) в комплексе с Eu-W1024-анти-6xHis («Eu»; PerkinElmer) в реакционном буфере (50 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 2 мМ ДТТ, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (масс./об.) Tween-20, 5 мМ MgCl₂, pH 7,4) объединяют с равным объемом тестируемого соединения в реакционном буфере и инкубируют при 25°C. Концентрации на этой стадии составляют 1 нМ комплекса TREX1/Eu и четыре концентрации соединения (разведенного из 10 мМ исходных растворов в 100% ДМСО). В определенные моменты времени, 18 мкл этой смеси отбирают и объединяют с 2 мкл зондом до конечной концентрации зонда 1 мкМ. После инкубации в течение 30 секунд, 18 мкл отбирают и объединяют с 2 мкл стрептавидина-аллофикоцианина («SA-APC»; PerkinElmer) до конечной концентрации 1,5 мкМ SA-APC. Пятнадцать мкл этой смеси затем сразу же переносят в 384-луночный Black ProxiPlate Plus (PerkinElmer) и считывают с помощью планшетного ридера EnVision (PerkinElmer), измеряя флуоресценцию при 615 нм и 665 нм после возбуждения 337 нм лазерным светом. Конечные концентрации составляют 0,8 нМ комплекса TREX1/Eu, 0,9 мкМ зонда и 1,5 мкМ SA-APC.

[00894] Диссоциация

[00895] Полноразмерный TREX1 человека с N-концевой меткой His-Tev (экспрессированный в *E. coli* и очищенный своими силами) в комплексе с Eu-W1024-анти-6xHis («Eu»; PerkinElmer) в реакционном буфере (50 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 2 мМ ДТТ, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (масс./об.) Tween-20, 5 мМ MgCl₂, pH 7,4) объединяют с равным объемом тестируемого соединения в реакционном буфере. Концентрации на этой стадии составляют 100 нМ комплекса TREX1/Eu и 100 нМ тестируемого соединения (разведенного из 10 мМ исходных растворов в 100% ДМСО). После периода установления равновесия продолжительностью по меньшей мере один час при 25°C, эту смесь разводят в 100 раз реакционным буфером, содержащим 1 мкМ зонд, и инкубируют при 25°C. В определенные моменты времени, 36 мкл реакционной смеси отбирают и объединяют с 4 мкл стрептавидина-аллофикоцианина («SA-APC»; PerkinElmer) до конечной концентрации 1,5 мкМ SA-APC. Пятнадцать мкл этой смеси затем сразу же переносят в дублирующие лунки 384-луночного Black ProxiPlate Plus (PerkinElmer) и считывают с помощью планшетного ридера EnVision (PerkinElmer), измеряя флуоресценцию при 615 нм и 665 нм после возбуждения 337 нм лазерным светом.

[00896] Анализ данных

[00897] Сигнал TR-FRET, соотношение 665 нм/615 нм испускаемого света, конвертируют во фракцию фермента, связанного с тестируемым соединением, путем нормализации к контролю с низким сигналом (без фермента или тестируемого соединения) и с высоким сигналом (без тестируемого соединения). Данные экспериментов по ассоциации и диссоциации глобально аппроксимируют с использованием программного обеспечения Kintek Explorer, которое напрямую рассчитывает константы скорости.

[00898] Цитаты Kintek Explorer:

[00899] Johnson, K. A., Simpson, Z. B. и Blom, T. (2009) Global Kinetic Explorer: A new computer program for dynamic simulation и fitting of kinetic data. Analytical Biochemistry 387, 20-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2008.12.024>

[00900] Johnson, K. A., Simpson, Z. B. и Blom, T. (2009) FitSpace Explorer: An algorithm to evaluate multi-dimensional parameter space in fitting kinetic data. Analytical Biochemistry 387,30-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2008.12.025>

Таблица 9. Кинетические данные для hTREX1.

	k_{on} (нМ ⁻¹ мин ⁻¹)	k_{off} (мин ⁻¹)	KD (нМ)	время удержания (мин)
Пример 2 D1E1	0,0118	0,00272	0,231	368
Пример 10 D1E1	0,0454	0,00163	0,036	613
Пример 13 D1E1	0,0129	0,0027	0,209	370
Пример 14 D1E2	0,0132	0,00323	0,245	310
Пример 16 D1E1	0,00884	0,00217	0,245	461
Пример 17 D1E2	0,0101	0,00283	0,28	353
Пример 22 D1E1	0,00635	0,0039	0,614	256
Пример 23 D1E2	0,0065	0,00344	0,529	290
Пример 26 D1E2	0,00918	0,00372	0,405	269
Пример 38 D1E1	0,00981	0,00344	0,351	290
Пример 53 D1E2	0,00811	0,00207	0,255	483
Пример 77 D1E1	0,0138	0,00466	0,338	215
Пример 78 D1E1	--	0,00242	--	413
Пример 81 D1E2	--	0,00140	--	714
Пример 91 D1E1	--	0,00055	--	1825
Пример 105 D1E2	--	0,00151	--	662
Пример 111 D1E2	--	0,00217	--	461
Пример 115 D1E2	--	0,00194	--	515
Пример 122 D1E1	--	0,00069	--	1451
Пример 124 D1E2	--	0,00135	--	741
Пример 125 D1E2	--	0,00184	--	543
Пример 149 D1E2	--	0,00198	--	505
Пример 150 D1E2	--	0,00548	--	182
Пример 46 D1E2	--	0,00289	--	346
Пример 57 D1E2	--	0,00232	--	431
Пример 59 D1E2	--	0,00194	--	515

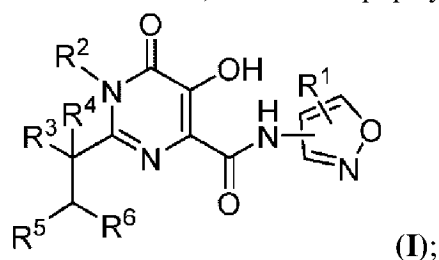
Пример 67 D1E2	--	0,00245	--	408

[00901] Хотя мы описали ряд вариантов осуществления, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для предоставления других вариантов осуществления, в которых используются соединения и способы настоящего изобретения. Следовательно, следует понимать, что объем настоящего изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были предложены в качестве примера.

[00902] Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и одновременно находящиеся на рассмотрении патентные заявки), цитируемых в настоящей заявке, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Если не указано иное, всем техническим и научным терминам, используемым в настоящем документе, придается значение, обычно известное специалисту в данной области.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой галоген, водород, (C₁-C₄)алкил или галоген(C₁-C₄)алкил;

R² представляет собой водород, (C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилOR^a, -(C₁-C₄)алкилSR^a или -(C₁-C₄)алкилNR^bR^c;

R^a выбран из водорода, (C₁-C₄)алкила, галоген(C₁-C₄)алкила, -COOR^b и -C(O)NR^bR^c;

R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород или (C₁-C₄)алкил;

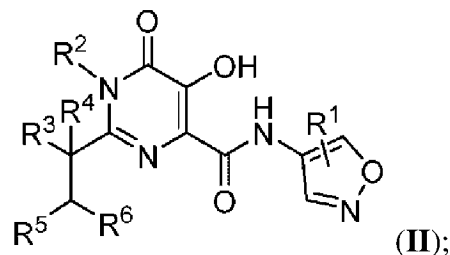
R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₄)алкил или галоген(C₁-C₄)алкил;

R⁵ представляет собой фенил, 5-7-членный гетероарил или 5-7-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R⁷;

R⁶ представляет собой 5-7-членный гетероарил или 5-7-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R⁸; и

R⁷ и R⁸ каждый независимо выбран из галогена, гидроксила, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)дейтероалкила, галоген(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилOR^a, -(C₁-C₄)алкилSR^a, -(C₁-C₄)алкилNR^bR^c, -(C₁-C₄)алкил-циано, -(C₁-C₄)алкилC(O)NR^bR^c, циано, -[(C₁-C₄)алкил(4-7-членного гетероцикла)], -(4-7-членного гетероцикла), -[(C₁-C₄)алкил(C₃-C₅)циклоалкила], -C(O)NR^bR^c, -COR^b и -COOR^b, где указанный 4-7-членный гетероцикл и (C₃-C₅)циклоалкил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C₁-C₄)алкила, галоген(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, COOR^b, -C(O)NR^bR^c и -COR^b.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу II:



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой водород.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил.
5. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой галоген, водород или (C_1-C_4) алкил.
6. Соединение по любому из пп. 1-5, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой галоген или водород.
7. Соединение по любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой водород.
8. Соединение по любому из пп. 1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил.
9. Соединение по любому из пп. 1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил.
10. Соединение по любому из пп. 1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил.
11. Соединение по любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой фенил или 5-7-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R^7 .
12. Соединение по любому из пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R^7 .
13. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^7 .
14. Соединение по любому из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой 5-7-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 .
15. Соединение по любому из пп. 1-14, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой пиридинил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, пиримидинил или пиразинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R^8 .
16. Соединение по любому из пп. 1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой пиразолил, пиримидинил или пиразинил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 .
17. Соединение по любому из пп. 1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 .
18. Соединение по любому из пп. 1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 .

19. Соединение по любому из пп. 1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой пиазинил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 .

20. Соединение по любому из пп. 1-19, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 и R^8 каждый независимо выбран из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, $-(C_1-C_4)$ алкилOR^a, циано, $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c, $-[(C_1-C_4)$ алкил(4-7-членного гетероциклила)], $-[(C_1-C_4)$ алкил (C_3-C_5) циклоалкила], $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c, $-(C_1-C_4)$ алкил-циано, $-(4-7-членного гетероциклила)$, $-C(O)NR^bR^c$ и $-COR^b$, где указанный 4-7-членный гетероциклил и (C_3-C_5) циклоалкил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, COOR^b, $-C(O)NR^bR^c$ и $-COR^b$.

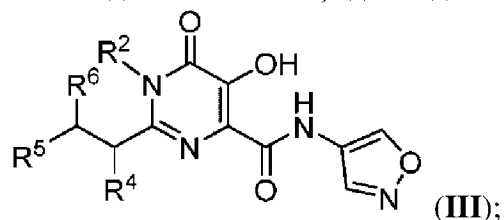
21. Соединение по любому из пп. 1-20, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 выбран из галогена, (C_1-C_4) алкила, гидроксила, галоген (C_1-C_4) алкила, циано и $-C(O)NR^bR^c$.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 выбран из галогена и циано.

23. Соединение по любому из пп. 1-22, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^8 выбран из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, $-(C_1-C_4)$ алкилOR^a, $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c, $-[(C_1-C_4)$ алкил(4-7-членного гетероциклила)], $-[(C_1-C_4)$ алкил (C_3-C_5) циклоалкила], $-(C_1-C_4)$ алкил-циано, $-(4-7-членного гетероциклила)$, $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c и $-COR^b$, где указанный 4-7-членный гетероциклил и (C_3-C_5) циклоалкил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, COOR^b, $-C(O)NR^bR^c$ и $-COR^b$.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^8 выбран из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, $-(C_1-C_4)$ алкилOR^a, $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c, $-[(C_1-C_4)$ алкил(морфолинила)], $-[(C_1-C_4)$ алкил(пиперизинила)], $-[(C_1-C_4)$ алкилциклопропила], $-(C_1-C_4)$ алкил-циано, $-(4-7-членного гетероциклила)$, $-(C_1-C_4)$ алкилNR^bR^c и $-COR^b$, где указанный морфолинил, пиперизинил и циклопропил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, COOR^b, $-C(O)NR^bR^c$ и $-COR^b$.

25. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу III:



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил;

R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил;

R^5 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 группами, выбранными из R^7 ,

R^6 представляет собой пиразолил, пиримидинил или пиразинил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 ;

R^7 представляет собой галоген, галоген (C_1-C_4) алкил или циано;

R^8 представляет собой галоген, (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкил OR^a , $-(C_1-C_4)$ алкил-циано, циано, $-[(C_1-C_4)$ алкил(4-7-членный гетероцикл)]-, $-(4-7-членный гетероцикл)$ -, $-[(C_1-C_4))$ алкил (C_3-C_5) циклоалкил], где указанный 4-7-членный гетероцикл и (C_3-C_5) циклоалкил каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси и галоген (C_1-C_4) алкокси; и

R^a представляет собой (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^7 , если присутствует, присутствует в положении орто.

27. Соединение по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^7 , если присутствует, представляет собой хлор или циано.

28. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из
 2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

4-карбоксамида,

2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(1-циано-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1-(1-циано-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-
 N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-
 N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-
 N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-
 гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-
 гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-
 гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2S)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-
 гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2R)-1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-
 ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2S)-1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-
 ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2R)-1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-
 ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2S)-1-(2-цианопиридин-3-ил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-
 ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-
 N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-
 N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-
 N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида, и
 2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-
 N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид;
 или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

29. Соединение, выбранное из

2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(2Н-индазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-
 4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,

2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(2H-индазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(2H-индазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(2H-индазол-2-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2R)-1-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2S)-1-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2S)-1-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2R)-1-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(N-метилацетамидо)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(N-метилацетамидо)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(N-метилацетамидо)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида,
 2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(1-метил-3-(N-метилацетамидо)-1H-пиразол-4-ил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида;
 или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-29, или его фармацевтически приемлемая соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

31. Способ лечения заболевания, отвечающего н ингибирование TREX1 у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-29, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 30.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что заболевание представляет собой рак.