

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201891222** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2018.10.31

(22) Дата подачи заявки
2016.11.24

(51) Int. Cl. **C07D 401/10** (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИНОТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНОНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ ПЛАЗМЕПСИНА V**

(31) **1520808.5; 1612944.7**

(32) **2015.11.25; 2016.07.26**

(33) **GB**

(86) **PCT/EP2016/078664**

(87) **WO 2017/089453 2017.06.01**

(71) Заявитель:
ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)

(72) Изобретатель:
**Чарлтон Ребекка Луиза, Де Аро
Гарсия Тереса, Лоу Мартин
Александр (GB), Маккосс
Малькольм (US), Морган Тревор,
Тейлор Ричард Дэвид, Чжу Чжаонин
(GB)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В заявке описана серия производных 2-имино-6-метилтетрагидропиримидин-4(1H)-она, замещенных в положении 6 фенильным фрагментом, который, в свою очередь, является замещенным в мета-положении необязательно замещенной ненасыщенной конденсированной бициклической кольцевой системой, содержащей по меньшей мере один атом азота, являющихся селективными ингибиторами активности плазмепсина V, полезных для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения малярии.

A1

**201891222
777168107**

201891222

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИНОТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНОНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ ПЛАЗМЕПСИНА V

5

Настоящее изобретение относится к классу гетероциклических соединений и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к фармакологически активным замещенным производным иминотетрагидропиримидинона. Эти соединения являются активными селективными ингибиторами активности плазмепсина V и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения малярии.

10

15

Малярия представляет собой передаваемое комарами инфекционное заболевание, вызванное паразитами семейства *Plasmodium*, которое приводит к изнурению. В 2010 г. сообщали о 225 миллионах случаев заболевания при количестве смертей, составляющем от 610000 до 971000, примерно 80% которых наблюдались в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, в основном у маленьких детей (возрастом 5 лет или менее).

20

Сообщали, что аспартилпротеаза, плазмепсин V, является необходимой для жизнеспособности паразита *Plasmodium falciparum* и, поэтому предположили, что она является привлекательным целевым ферментом при разработке противомалярийных лекарственных средств (см. публикации I. Russo *et al.*, *Nature*, 2010, 463, 632-636; и В.Е. Sleebs *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 7644-7662).

25

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются активными селективными ингибиторами активности плазмепсина V и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения малярии.

30

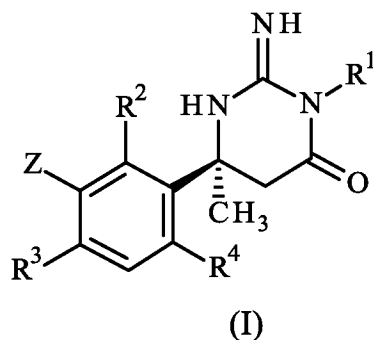
Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть полезны для использования в качестве фармакологических стандартов при разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении,

можно использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения фармакологически активных соединений.

В WO 2008/103351, WO 2006/065277 и WO 2005/058311 описано семейство гетероциклических соединений, для которых установлено, что они являются ингибиторами аспартилпротеазы. Для соединений, описанных в этих публикациях, также установлено, что они являются эффективными при использовании в способе ингибирования, в частности, плазмепсинов (в особенности плазмепсинов I и II), предназначенном для лечения малярии. Однако ни в одной из этих публикаций не приведено явное указание на то, что описанные в них соединения могут являться эффективными при использовании в способе ингибирования активности плазмепсина V.

В WO 2006/041404 описано семейство гетероциклических соединений, для которых установлено, что они являются ингибиторами фермента, расщепляющего APP (предшественник амилоидного белка) в бета-положении (BACE). Для соединений, описанных в этих публикациях, также установлено, что они являются эффективными при использовании в способе модулирования активности BACE; и в способах лечения или предупреждения связанных с β -амилоидным белком (связанных с A β) патологических состояний, включая синдром Дауна и болезнь Альцгеймера. Однако в этой публикации нигде не приведено указание на то, что описанные в ней соединения могут являться эффективными при использовании в способе ингибирования активности плазмепсина в общем случае или, точнее, что они могут являться эффективными при использовании в способе ингибирования активности плазмепсина V.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



в которой

Z обозначает конденсированную бициклическую кольцевую систему, содержащую кольцо A и кольцо B , в которой кольцо A представляет собой ненасыщенное 5- или 6-членное кольцо, которое непосредственно присоединено к бензольному кольцу, представленному в формуле (I), приведенной выше;

кольцо A содержит по меньшей мере один атом азота;

кольцо B представляет собой ненасыщенное 5- или 6-членное кольцо, которое сконденсировано с кольцом A ;

конденсированная бициклическая кольцевая система Z необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, не более, чем один из которых является атомом кислорода или атомом серы; и

конденсированная бициклическая кольцевая система Z необязательно содержит один или большее количество заместителей;

R^1 обозначает водород; или R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой; и

R^2 , R^3 и R^4 независимо обозначают водород или галоген.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, входят в самый широкий родовой объем WO 2008/103351, WO 2006/065277, WO 2005/058311 и WO 2006/041404. Однако ни в одной из этих публикаций не приведено конкретное раскрытие соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения для лечения и/или предупреждения малярии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения малярии, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения малярии.

5 Если для любой группы, содержащейся в соединениях формулы (I), приведенной выше, указано, что она является необязательно замещенной, то эта группа может являться незамещенной или содержать один или большее количество заместителей. Обычно такие группы являются незамещенными или содержат один, два или три заместителя, обычно один или два заместителя.

10 Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений, применимых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Стандартные принципы, лежащие в основе выбора и получения фармацевтически приемлемых солей описаны, например, в публикации *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

Подходящие алкильные группы, которые могут содержаться в соединениях, применимых в настоящем изобретении, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C₁-C₆-алкильные группы, например, C₁-C₄-алкильные группы. Типичные примеры включают метильную и этильную группы и обладающие линейной или разветвленной цепью пропильную, бутильную и пентильную группы. Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил и 3-метилбутил. Являющиеся производными выражения, такие как "C₁-C₆-алкоксигруппа", "C₁-C₆-алкилтиогруппа", "C₁-C₆-алкилсульфонил" и "C₁-C₆-алкиламиногруппа", образуются соответствующим образом.

30 Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные ароматические группы, содержащие по меньшей мере 5 атомов, образованные из одного кольца или множества конденсированных колец, в которых один или большее количество атомов углерода заменены одним или большим количеством гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот. Подходящие гетероарильные группы включают фурильную, бензофурильную, дибензофурильную, тиенильную,

бензотиенильную, тиено[2,3-с]пирозолильную, тиено[3,2-с]пиридинильную, дибензотиенильную, пирролильную, индолильную, пирроло[2,3-
b]пиридинильную, пирроло[3,2-с]пиридинильную, пирроло[3,4-
b]пиридинильную, пиразолильную, пиразоло[1,5-а]пиридинильную,
5 пиразоло[3,4-d]пиримидинильную, индазолильную, 4,5,6,7-
тетрагидроиндазолильную, оксазолильную, бензоксазолильную,
изоксазолильную, тиазолильную, бензотиазолильную, изотиазолильную,
имидазолильную, бензимидазолильную, имидазо[2,1-b]тиазолильную,
имидазо[1,2-а]пиридинильную, имидазо[4,5-b]пиридинильную, пуринильную,
10 имидазо[1,2-а]пиримидинильную, имидазо[1,2-а]пиразинильную,
оксадиазолильную, тиадиазолильную, триазолильную, [1,2,4]триазоло-[1,5-
а]пиримидинильную, бензотриазолильную, тетразолильную, пиридинильную,
хинолинильную, изохинолинильную, нафтиридинильную, пиридазинильную,
циннолинильную, фталазинильную, пиримидинильную, хиназолинильную,
15 пиразинильную, хиноксалинильную, птеридинильную, триазинильную и
хроменильную группы.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении включает атомы фтора, хлора, брома и йода, обычно фтора, хлора или брома.

Абсолютная стереохимическая конфигурация хирального атома углерода,
20 содержащегося в иминотетрагидропиримидиноновых ядрах соединений,
предлагаемых в настоящем изобретении, является такой, как представлено в
формуле (I), приведенной выше. Обычно соединения, предлагаемые в настоящем
изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 51%
(это означает, что образец соединения представляет собой смесь энантиомеров,
25 содержащую 51% или большее количество энантиомера, представленного
формулой (I), и 49% или менее противоположного антипода). Обычно
соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной
чистотой, составляющей не менее 60%. Предпочтительно, если соединения,
предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой,
30 составляющей не менее 75%. Более предпочтительно, если соединения,
предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой,
составляющей не менее 80%. Более предпочтительно, если соединения,
предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой,

составляющей не менее 85%. Еще более предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 90%. Еще более предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 95%. Еще более предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 99%. В идеальном случае соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 99,9%.

10 Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество асимметрических центров, то они могут существовать в виде соответствующих энантиомеров. Если соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, содержат два или большее количество асимметрических центров, то они также могут существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение включает применение всех таких энантиомеров и диастереоизомеров и их смесей в любом соотношении, включая рацематы.

15 Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные стереоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное. Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в виде таутомеров, например, таутомеров кетон ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ↔ енол ($\text{CH}=\text{CHOH}$) или таутомеров амид ($\text{NHC}=\text{O}$) ↔ гидроксимин ($\text{N}=\text{COH}$). Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные таутомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

20 Кроме того, в некоторых случаях, например, если R^2 обозначает фтор, соединения формулы (I) могут существовать в виде атропоизомеров. Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные атропоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

30 Следует понимать, что каждый отдельный атом, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, в действительности может содержаться в форме любого из его изотопов, встречающихся в природе, причем наиболее часто встречающийся изотоп (изотопы) является предпочтительным. Так, например, каждый отдельный атом

водорода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^1H , ^2H (дейтерий) или ^3H (тритий), предпочтительно в виде ^1H . Аналогичным образом, например, каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C , предпочтительно в виде ^{12}C .

В первом варианте осуществления кольцо А представляет собой ненасыщенное 5-членное кольцо. Во втором варианте осуществления кольцо А представляет собой ненасыщенное 6-членное кольцо.

В первом варианте осуществления кольцо В представляет собой ненасыщенное 5-членное кольцо. Во втором варианте осуществления кольцо В представляет собой ненасыщенное 6-членное кольцо.

Таким образом, конденсированная бициклическая кольцевая система Z обычно может содержать 5-членное кольцо, сконденсированное с 5-членным кольцом, или 6-членное кольцо, сконденсированное с 5-членным кольцом, или 6-членное кольцо, сконденсированное с 6-членным кольцом, любая из этих кольцевых систем необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Предпочтительно, если конденсированная бициклическая кольцевая система Z может содержать 6-членное кольцо, сконденсированное с 5-членным кольцом, или 6-членное кольцо, сконденсированное с 6-членным кольцом, любая из этих кольцевых систем необязательно может содержать один или большее количество заместителей. В первом варианте осуществления конденсированная бициклическая кольцевая система Z содержит 5-членное кольцо, сконденсированное с 5-членным кольцом, эта кольцевая система необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Во втором варианте осуществления конденсированная бициклическая кольцевая система Z содержит 6-членное кольцо, сконденсированное с 5-членным кольцом, эта кольцевая система необязательно может содержать один или большее количество заместителей. В третьем варианте осуществления конденсированная бициклическая кольцевая система Z содержит 6-членное кольцо, сконденсированное с 6-членным кольцом, эта кольцевая система необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В первом варианте осуществления конденсированная бициклическая кольцевая система Z содержит один атом азота (в кольце А) и не содержит дополнительных гетероатомов. Во втором варианте осуществления конденсированная бициклическая кольцевая система Z содержит один атом азота (в кольце А) и один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу. В третьем варианте осуществления конденсированная бициклическая кольцевая система Z содержит один атом азота (в кольце А) и два дополнительных гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, не более, чем один из которых является атомом кислорода или атомом серы. В четвертом варианте осуществления конденсированная бициклическая кольцевая система Z содержит один атом азота (в кольце А) и три дополнительных гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, не более, чем один из которых является атомом кислорода или атомом серы.

Обычно кольцо А представляет собой пиррольное, пиразольное, оксазольное, изоксазольное, тиазольное, изотиазольное, имидазольное, оксадиазольное, тиадиазольное, триазольное, пиридиновое, пиридазиновое, пиримидиновое, пиразиновое или триазиновое кольцо. Кроме того, кольцо А может представлять собой имидазолиновое кольцо.

Предпочтительно, если кольцо А представляет собой пиррольное, пиразольное, тиазольное, имидазольное или пиридиновое кольцо. Кроме того, кольцо А может представлять собой имидазолиновое кольцо.

Обычно кольцо В представляет собой бензольное, фурановое, тиофеновое, пиррольное, пиразольное, оксазольное, изоксазольное, тиазольное, изотиазольное, имидазольное, оксадиазольное, тиадиазольное, триазольное, пиридиновое, пиридазиновое, пиримидиновое, пиразиновое или триазиновое кольцо.

Предпочтительно, если кольцо В представляет собой бензольное или пиридиновое кольцо.

Типичные значения конденсированной бициклической кольцевой системы Z включают тиено[2,3-с]пиразолил, тиено[3,2-с]пиридинил, индолил, пирроло[2,3-в]пиридинил, пирроло[3,2-с]пиридинил, пирроло-[3,4-в]пиридинил, пиазоло[1,5-а]пиридинил, пиазоло[3,4-д]пиримидинил, индазолил,

бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, имидазо[2,1-b]тиазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[4,5-b]пиридинил, пуринил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, имидазо[1,2-a]-пиразинил, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинил, бензотриазолил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил и птеридинил, любая из этих групп
5
необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Подходящие значения конденсированной бициклической кольцевой системы Z включают индолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, индазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо-[4,5-
10
b]пиридинил и хинолинил, любая из этих групп обязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные значения необязательных заместителей для Z включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C₁-C₆-алкиламиносульфонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил. Дополнительные значения включают оксогруппу и ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил. Дополнительные значения
20
25
включают дифторметил, циклопропил, циклобутил, пирролидинил, морфолинил и бензиламиногруппу.

Выбранные значения необязательных заместителей для Z включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, дифторметил, трифторметил, циклопропил, циклобутил, пирролидинил, морфолинил, метилпиразолил, оксогруппу, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу,
30

дифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил, бензиламиногруппу, карбоксигруппу, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

5 Подходящие значения необязательных заместителей для Z включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, метилпиразолил, оксогруппу, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-
10 C₆)алкил, карбоксигруппу, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

Предпочтительные значения необязательных заместителей для Z включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, метилпиразолил, гидрокси(C₁-
15 C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, карбоксигруппу, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

Типичные значения конкретных заместителей для Z включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, этил, изопропил, трифторметил,
20 метилпиразолил, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, метоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу,
25 метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил. Дополнительные значения включают оксогруппу, гидроксиэтил, гидроксиизопропил и диметиламинометил. Дополнительные значения включают дифторметил, циклопропил, циклобутил, пирролидинил,
30 морфолинил и бензиламиногруппу.

Выбранные значения конкретных заместителей для Z включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, хлор, бром, цианогруппу, метил, этил, дифторметил, трифторметил, циклопропил, циклобутил, пирролидинил, морфолинил, метилпиразолил, оксогруппу, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, диметиламинометил, бензиламиногруппу, карбоксигруппу, диметиламинокарбонил и диметиламиносульфонил.

10 Подходящие значения конкретных заместителей для Z включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, хлор, бром, цианогруппу, метил, этил, трифторметил, метилпиразолил, оксогруппу, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, метилсульфонил, диметиламиногруппу, диметиламинометил, карбоксигруппу, диметиламинокарбонил и диметиламиносульфонил.

15 Предпочтительные значения конкретных заместителей для Z включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей хлор, бром, цианогруппу, метил, этил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксиметил, метоксигруппу, метилсульфонил, карбоксигруппу, диметиламинокарбонил и диметиламиносульфонил.

20 Выбранные значения Z включают (хлор)(циано)(метил)индолил, диметилпиразоло-[1,5-а]пиридинил, хлориндазолил, бензотиазолил, хлорбензимидазолил, метилбензимидазолил, (хлор)(метил)бензимидазолил, (бром)(метил)бензимидазолил, (циано)(метил)бензимидазолил, (хлор)(этил)бензимидазолил, (фтор)(трифторметил)бензимидазолил, (метил)(трифторметил)бензимидазолил, (хлор)(циклобутил)бензимидазолил, (хлор)(пирролидинил)бензимидазолил, (хлор)(морфолинил)бензимидазолил, (метил)(метилпиразолил)бензимидазолил, (хлор)(оксо)бензимидазолил, (гидрокси)(метил)бензимидазолил, (хлор)(гидроксиметил)бензимидазолил, (гидроксиметил)(метил)бензимидазолил, (гидроксиэтил)(метил)бензимидазолил, (гидроксиизопропил)(метил)бензимидазолил, (метокси)(метил)бензимидазолил, (метил)(метилсульфонил)бензимидазолил, (хлор)(метиламино)бензимидазолил, (хлор)(диметиламино)бензимидазолил, (циано)(диметиламино)бензимидазолил,

- (диметиламинометил)(метил)бензимидазолил,
(карбоксо)(метил)бензимидазолил,
(диметиламинокарбонил)(метил)бензимидазолил,
(диметиламиносульфонил)(метил)бензимидазолил,
5 (дихлор)(метил)бензимидазолил, (дифторметил)(фтор)(метил)бензимидазолил,
(фтор)(метил)(трифторметил)бензимидазолил,
(хлор)(метил)(трифторметил)бензимидазолил,
(циклобутил)(фтор)(трифторметил)бензимидазолил,
(циклопропил)(фтор)(трифторметил)бензимидазолил,
10 (фтор)(оксо)(трифторметил)бензимидазолил,
(хлор)(оксо)(трифторметил)бензимидазолил,
(хлор)(гидрокси)(метил)бензимидазолил,
(фтор)(гидроксиизопропил)(трифторметил)бензимидазолил,
(фтор)(метокси)(трифторметил)бензимидазолил,
15 (хлор)(метокси)(метил)бензимидазолил,
(дифторметокси)(фтор)(метил)бензимидазолил,
(амино)(фтор)(трифторметил)бензимидазолил,
(фтор)(метиламино)(трифторметил)бензимидазолил,
(фтор)(диметиламино)(трифторметил)бензимидазолил,
20 (хлор)(циано)(диметиламино)бензимидазолил,
(бензиламино)(фтор)(трифторметил)бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил,
(хлор)(метил)имидазо[1,2-а]пиридинил, (метил)(метилпиразолил)имидазо[1,2-
а]пиридинил, (хлор)(метил)имидазо[4,5-б]пиридинил, диметилимидазо[4,5-
б]пиридинил и хинолинил.
- 25 Подходящие значения Z включают (хлор)(циано)(метил)индолил,
диметилпиразоло-[1,5-а]пиридинил, хлориндазолил, бензотиазолил,
хлорбензимидазолил, метилбензимидазолил, (хлор)(метил)бензимидазолил,
(бром)(метил)бензимидазолил, (циано)(метил)бензимидазолил,
(хлор)(этил)бензимидазолил, (фтор)(трифторметил)бензимидазолил,
30 (метил)(трифторметил)бензимидазолил,
(метил)(метилпиразолил)бензимидазолил, (гидрокси)(метил)бензимидазолил,
(хлор)(гидроксиметил)бензимидазолил, (гидроксиметил)(метил)бензимидазолил,
(гидроксиэтил)(метил)бензимидазолил,

- (гидроксиизопропил)(метил)бензимидазолил, (метокси)(метил)бензимидазолил, (метил)(метилсульфонил)бензимидазолил, (хлор)(диметиламино)-бензимидазолил, (диметиламинометил)(метил)бензимидазолил, (карбоксии)(метил)бензимидазолил,
- 5 (диметиламинокарбонил)(метил)бензимидазолил, (диметиламиносульфонил)(метил)бензимидазолил, (дихлор)(метил)бензимидазолил, (фтор)(метил)(трифторметил)бензимидазолил, (хлор)(метил)(трифторметил)бензимидазолил, (фтор)(оксо)(трифторметил)бензимидазолил,
- 10 (хлор)(гидрокси)(метил)бензимидазолил, (хлор)(метокси)(метил)бензимидазолил, (фтор)(диметиламино)(трифторметил)бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, (хлор)(метил)имидазо[1,2-а]пиридинил, (метил)(метилпиразолил)имидазо[1,2-а]пиридинил, (хлор)(метил)имидазо[4,5-
15 б]пиридинил, диметилимидазо[4,5-б]пиридинил и хинолинил.

- Предпочтительные значения Z включают (хлор)(циано)(метил)индолил, диметилпиразоло-[1,5-а]пиридинил, хлориндазолил, бензотиазолил, хлорбензимидазолил, метилбензимидазолил, (хлор)(метил)бензимидазолил, (бром)(метил)бензимидазолил, (циано)(метил)бензимидазолил,
- 20 (хлор)(этил)бензимидазолил, (метил)(трифторметил)бензимидазолил, (метил)(метилпиразолил)бензимидазолил, (хлор)(гидроксиметил)бензимидазолил, (метокси)(метил)бензимидазолил, (метил)(метилсульфонил)бензимидазолил, (карбоксии)(метил)бензимидазолил, (диметиламинокарбонил)(метил)бензимидазолил,
- 25 (диметиламиносульфонил)(метил)бензимидазолил, (дихлор)(метил)бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, (хлор)(метил)имидазо[1,2-а]пиридинил, (метил)(метилпиразолил)имидазо[1,2-а]пиридинил, (хлор)(метил)имидазо-[4,5-б]пиридинил, диметилимидазо[4,5-
30 б]пиридинил и хинолинил.

30 Обычно R^1 обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил.

Более предпочтительно, если R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкил.

Предпочтительно, если R^1 обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил.

Обычно R^1 обозначает C_1 - C_4 -алкил.

Например, R^1 обозначает водород, C_1 - C_6 -алкил или гидрокс(C_1 - C_6)алкил.

Точнее, R^1 обозначает водород, C_1 - C_4 -алкил или гидрокс(C_1 - C_4)алкил.

В первом варианте осуществления R^1 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно C_1 - C_4 -алкил. В третьем варианте осуществления R^1 обозначает гидрокс(C_1 - C_6)алкил, предпочтительно гидрокс(C_1 - C_4)алкил.

Иллюстративные значения R^1 включают водород, метил, этил и гидроксиэтил.

Выбранные значения R^1 включают водород, метил, этил и 2-гидроксиэтил.

Типичные значения R^1 включают водород и метил.

Предпочтительные значения R^1 включают метил, этил и изопропил.

Предпочтительно, если R^1 обозначает метил.

В одном варианте осуществления R^2 обозначает водород. В другом варианте осуществления R^2 обозначает галоген, предпочтительно фтор или хлор.

В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает хлор.

Выбранные значения R^2 включают водород, фтор и хлор.

Предпочтительно, если R^2 обозначает водород или фтор.

В одном варианте осуществления R^3 обозначает водород. В другом варианте осуществления R^3 обозначает галоген, предпочтительно фтор или хлор.

В одном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает хлор.

Предпочтительно, если R^3 обозначает водород или фтор.

В одном варианте осуществления R^4 обозначает водород. В другом варианте осуществления R^4 обозначает галоген, предпочтительно фтор или хлор.

В одном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает хлор.

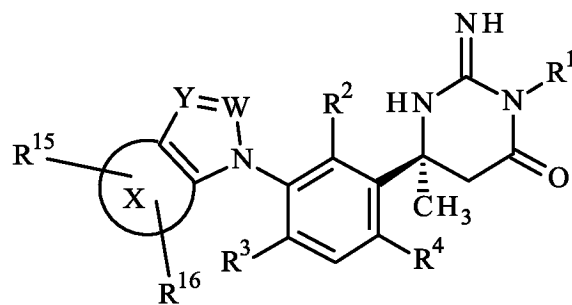
Предпочтительно, если R^4 обозначает водород или фтор.

В первом варианте осуществления R^2 , R^3 и R^4 все обозначают водород. Во втором варианте осуществления R^2 обозначает галоген и R^3 и R^4 оба обозначают водород. В третьем варианте осуществления R^2 и R^4 оба обозначают водород и R^3 обозначает галоген. В четвертом варианте осуществления R^2 и R^3 оба обозначают галоген и R^4 обозначает водород. В пятом варианте осуществления R^2 и R^3 оба обозначают водород и R^4 обозначает галоген. В шестом варианте осуществления R^2 и R^4 оба обозначают галоген и R^3 обозначает водород. В седьмом варианте осуществления R^2 обозначает водород и R^3 и R^4 оба обозначают галоген. В восьмом варианте осуществления R^2 , R^3 и R^4 все обозначают галоген.

Предпочтительно, если R^2 обозначает водород или галоген; R^3 обозначает водород или галоген; и R^4 обозначает водород.

Обычно R^2 обозначает водород или галоген; и R^3 и R^4 оба обозначают водород.

Один подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIA) и их фармацевтически приемлемыми солями:



(IIA)

в которой
20 кольцо X представляет собой бензольное или пиридиновое кольцо;
W обозначает N или C-R¹³;
Y обозначает N или C-R¹⁴;
R¹³ обозначает водород, метил, этил, циклопропил, циклобутил, пирролидинил, морфолинил, гидроксиметил, гидроксизопропил, метоксигруппу, аминогруппу,
25 метиламиногруппу, диметиламиногруппу или бензиламиногруппу;

R^{14} обозначает водород, цианогруппу или C_1 - C_4 -алкил;

R^{15} и R^{16} независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C_1 - C_6 -алкил, дифторметил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу,

5 трифторметоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламино(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, 10 C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил или ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфонил; и

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше.

Как указано выше, кольцо X представляет собой бензольное или 15 пиридиновое кольцо, это означает, что неполное кольцо, содержащее фрагмент X, вместе с двумя атомами углерода, содержащимися в примыкающем 5-членном кольце, представляет собой бензольное или пиридиновое кольцо. В первом варианте осуществления кольцо X представляет собой бензольное кольцо. Во втором варианте осуществления кольцо X представляет собой 20 пиридиновое кольцо.

В первом варианте осуществления W обозначает N. Во втором варианте осуществления W обозначает $C-R^{13}$.

В первом варианте осуществления Y обозначает N. Во втором варианте осуществления Y обозначает $C-R^{14}$.

25 Предпочтительно, если W обозначает $C-R^{13}$ и Y обозначает N; или W обозначает $C-R^{13}$ и Y обозначает $C-R^{14}$; или W обозначает N и Y обозначает $C-R^{14}$.

В первом варианте осуществления W обозначает $C-R^{13}$ и Y обозначает N. Во втором варианте осуществления W обозначает $C-R^{13}$ и Y обозначает $C-R^{14}$. В 30 третьем варианте осуществления W обозначает N и Y обозначает $C-R^{14}$.

Обычно R^{13} обозначает водород, метил, этил, гидроксиметил или диметиламиногруппу.

Более предпочтительно, если R^{13} обозначает водород, метил, этил или гидроксиметил.

5 В первом варианте осуществления R^{13} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{13} обозначает метил. В третьем варианте осуществления R^{13} обозначает этил. В четвертом варианте осуществления R^{13} обозначает циклопропил. В пятом варианте осуществления R^{13} обозначает циклобутил. В шестом варианте осуществления R^{13} обозначает пирролидинил, 10 предпочтительно пирролидин-1-ил. В седьмом варианте осуществления R^{13} обозначает морфолинил, предпочтительно морфолин-4-ил. В восьмом варианте осуществления R^{13} обозначает гидроксиметил. В девятом варианте осуществления R^{13} обозначает гидроксиизопропил, предпочтительно 2-гидроксипроп-2-ил. В десятом варианте осуществления R^{13} обозначает метоксигруппу. В одиннадцатом варианте осуществления R^{13} обозначает 15 аминогруппу. В двенадцатом варианте осуществления R^{13} обозначает метиламиногруппу. В тринадцатом варианте осуществления R^{13} обозначает диметиламиногруппу. В четырнадцатом варианте осуществления R^{13} обозначает бензиламиногруппу.

20 В первом варианте осуществления R^{14} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{14} обозначает цианогруппу. В третьем варианте осуществления R^{14} обозначает C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил.

Предпочтительно, если, R^{14} обозначает водород или цианогруппу.

Обычно R^{15} и R^{16} независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, 25 нитрогруппу, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламино(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 - 30 алкилкарбониламиногруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -

алкилсульфониламиногруппу, формил, С₂-С₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, С₂-С₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, аминосульфони́л, С₁-С₆-алкиламиносульфони́л или ди(С₁-С₆)алкиламиносульфони́л.

5 Более предпочтительно, если R¹⁵ и R¹⁶ независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, С₁-С₆-алкил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидрокси(С₁-С₆)алкил, С₁-С₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, С₁-С₆-алкилтиогруппу, С₁-С₆-алкилсульфинил, С₁-С₆-алкилсульфони́л, аминокгруппу, С₁-С₆-
10 алкиламиногруппу, ди(С₁-С₆)алкиламиногруппу, С₂-С₆-алкилкарбониламиногруппу, С₂-С₆-алкоксикарбониламиногруппу, С₁-С₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, С₂-С₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, С₂-С₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, аминосульфони́л, С₁-С₆-алкиламиносульфони́л или
15 ди(С₁-С₆)алкиламиносульфони́л. Дополнительные значения включают ди(С₁-С₆)алкиламино(С₁-С₆)алкил.

Обычно R¹⁵ и R¹⁶ могут независимо обозначать водород, фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, этил, изопропил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу,
20 дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфони́л, аминокгруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, метоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил,
25 диметиламинокарбонил, аминосульфони́л, метиламиносульфони́л или диметиламиносульфони́л. Дополнительные значения включают гидроксиэтил, гидроксиизопропил и диметиламинометил. Дополнительные значения включают дифторметил.

Предпочтительные значения R¹⁵ включают водород, галоген, цианогруппу,
30 С₁-С₆-алкил, дифторметил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу,

гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

5 Подходящие значения R¹⁵ включают водород, галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

10 Типичные значения R¹⁵ включают водород, галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, метилпиразолил, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, карбоксигруппу, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

15 Конкретные значения R¹⁵ включают водород, фтор, хлор, бром, цианогруппу, метил, дифторметил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, метилсульфонил, диметиламинометил, карбоксигруппу, диметиламинокарбонил и диметиламиносульфонил.

20 Предпочтительные значения R¹⁵ включают водород, фтор, хлор, бром, цианогруппу, метил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, метилсульфонил, диметиламинометил, карбоксигруппу, диметиламинокарбонил и диметиламиносульфонил.

25 Выбранные значения R¹⁵ включают водород, хлор, бром, цианогруппу, метил, трифторметил, метилпиразолил, метоксигруппу, метилсульфонил, карбоксигруппу, диметиламинокарбонил и диметиламиносульфонил.

Типичные значения R¹⁶ включают водород и галоген.

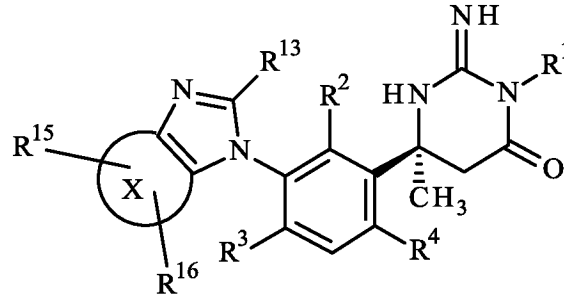
30 В первом варианте осуществления R¹⁶ обозначает водород. Во втором варианте осуществления R¹⁶ обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления R¹⁶ обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта осуществления R¹⁶ обозначает хлор.

Подходящие значения R^{16} включают водород, фтор и хлор.

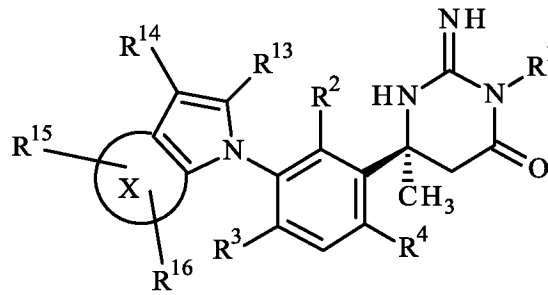
Предпочтительные значения R^{16} включают водород и хлор.

Предпочтительные подгруппы соединений формулы (IIA), представленной выше, представлены соединениями формулы (IIA-1), (IIA-2) и (IIA-3), и их

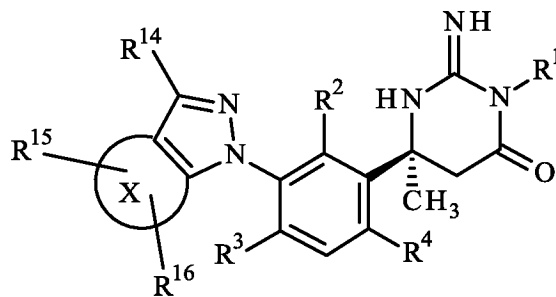
5 фармацевтически приемлемыми солями:



(IIA-1)



(IIA-2)

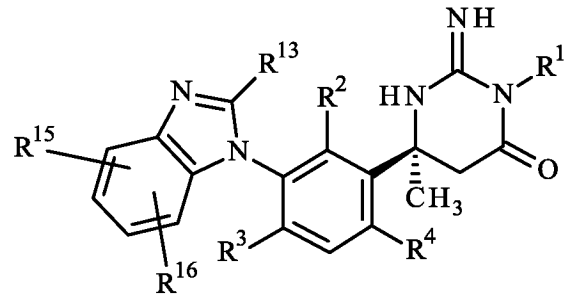


(IIA-3)

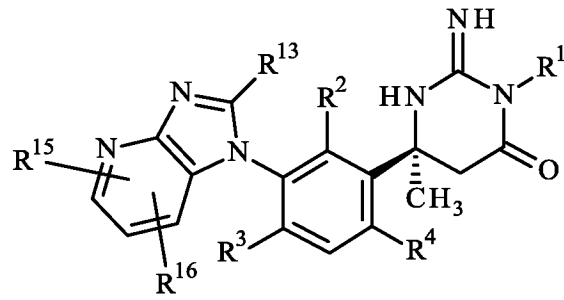
10 в которой X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше.

Конкретные подгруппы соединений формулы (IIA-1), представленной выше, включают соединения формулы (IIA-1a), (IIA-1b) и (IIA-1c), и их

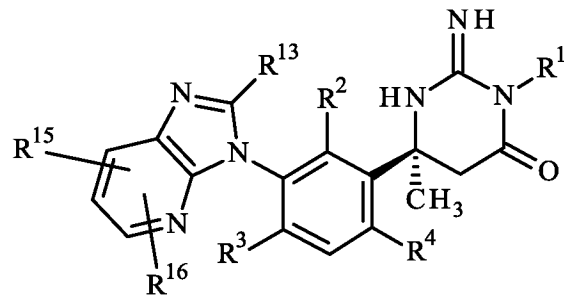
15 фармацевтически приемлемые соли:



(IIA-1a)



(IIA-1b)

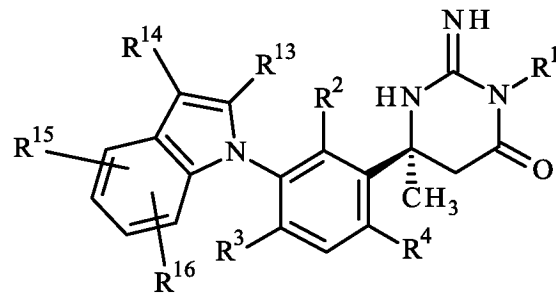


(IIA-1c)

5

в которой R¹, R², R³, R⁴, R¹³, R¹⁵ и R¹⁶ являются такими, как определено выше.

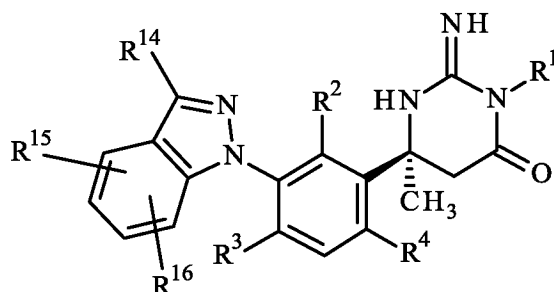
Конкретная подгруппа соединений формулы (IIA-2), представленной выше, включает соединения формулы (IIA-2a) и их фармацевтически приемлемые соли:



(IIA-2a)

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше.

Конкретная подгруппа соединений формулы (IIA-3), представленной выше, включает соединения формулы (IIA-3a) и их фармацевтически приемлемые соли:

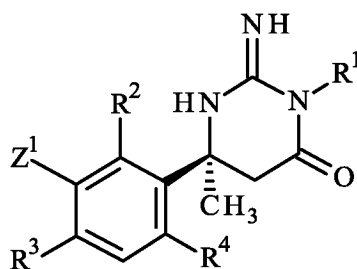


(IIA-3a)

5

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{14} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше.

Другой подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIB) и их фармацевтически приемлемыми солями:

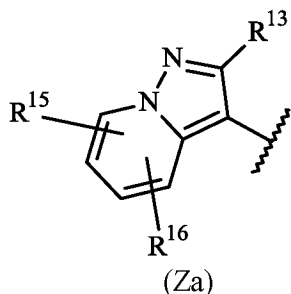


(IIB)

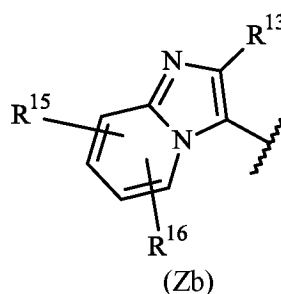
10

в которой

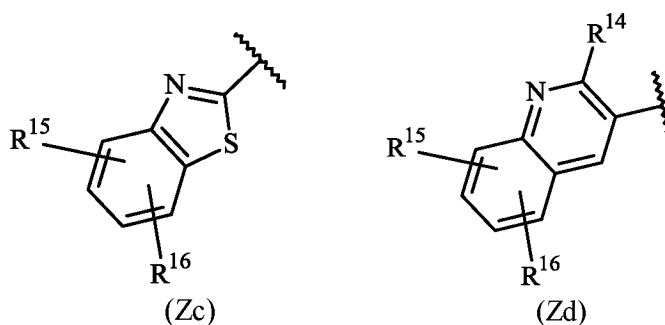
Z^1 обозначает группу формулы (Za), (Zb), (Zc) или (Zd):



(Za)



(Zb)

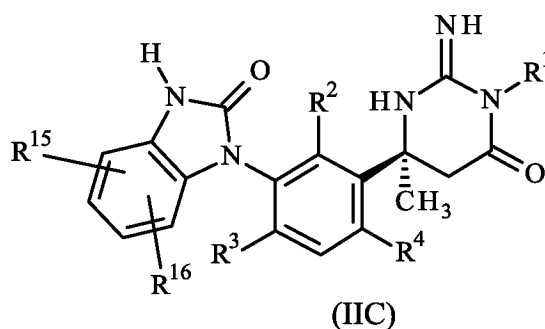


в которых волнистая линия обозначает положение присоединения к остальной части молекулы; и

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше.

5 В первом варианте осуществления Z^1 обозначает группу формулы (Za), определенную выше. Во втором варианте осуществления Z^1 обозначает группу формулы (Zb), определенную выше. В третьем варианте осуществления Z^1 обозначает группу формулы (Zc), определенную выше. В четвертом варианте осуществления Z^1 обозначает группу формулы (Zd), определенную выше.

10 Другой подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIc) и их фармацевтически приемлемыми солями:



в которой

15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше.

Конкретные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в прилагающихся примерах, и их фармацевтически приемлемые соли.

20 Настоящее изобретение также относится фармацевтической композиции, которая содержит соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описанное выше, или его фармацевтически приемлемую соль совместно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдувания.

5 Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, подготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители 10 (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным 15 в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой 20 или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки, 25 красители или подсластители, если это является целесообразным.

Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

30 Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, подготовленных обычным образом.

Соединения формулы (I) можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например инъекции ударной дозы вещества или путем

вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например, в стеклянных ампулах или содержащих множество доз контейнерах, например, в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях и могут содержать применяющиеся для приготовления препаратов средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие средства.

5
10
Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например, стерильной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения формулы (I) также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

15
20
В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением или устройствах типа небулайзер с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортetraфторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

25
30
В случае местного введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент,

5 суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

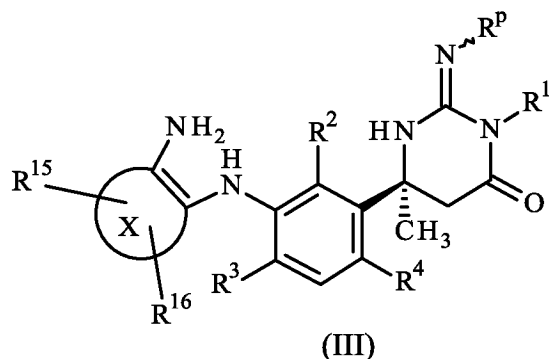
10 В случае введения в глаза соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например, фенилмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

15 В случае ректального введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде суппозиториев. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в 20 прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

25 Количество соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например, примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении, и от примерно 0,05 до примерно 1000 30 мг, например, от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном введении или введении путем ингаляции или вдувания.

Общие методики получения соединений формулы (I), определенной выше, описаны в WO 2008/103351 и WO 2006/041404.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIА-1), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы R^{13} -СНО с соединением формулы (III):



5 в которой X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше, и R^P обозначает водород или защитную группу атома N; в присутствии катализатора на основе переходного металла; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^P атома N.

10 Предпочтительно, если катализатором на основе переходного металла, используемым в описанной выше реакции, является соль меди(II), например, ацетат меди(II).

Реакцию соединения формулы R^{13} -СНО с соединением (III) обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, C_1 - C_4 -алканоле, таком как метанол или этанол.

15 В альтернативной методике соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIА-1), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы R^{13} - CO_2H с соединением формулы (III), определенной выше; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^P атома N.

20 Реакцию соединения формулы R^{13} - CO_2H с соединением (III) обычно проводят путем перемешивания реагентов при повышенной температуре.

В альтернативной методике соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIА-1), приведенной выше, в которой R^{13} обозначает диметиламиногруппу, можно получить по методике, которая
25 включает реакцию (дихлорметилен)диметиламмонийхлорида (реагент

Вильсмейера) с соединением формулы (III), определенной выше; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^P атома N.

5 Реакцию реагента Вильсмейера с соединением (III) обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

10 Аналогичным образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIA-1), приведенной выше, в которой R^{13} обозначает пирролидин-1-ил, можно получить по методике, которая включает реакцию 1-(дихлорметил)пирролидинийхлорида с соединением формулы (III), определенной выше; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^P атома N.

15 Реакцию 1-(дихлорметил)пирролидинийхлорида с соединением (III) обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

20 В альтернативной методике соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIA-1), приведенной выше, в которой R^{13} обозначает метиламиногруппу или бензиламиногруппу, можно получить по методике, которая включает реакцию метилизотиоцианата или бензилизотиоцианата соответственно с соединением формулы (III), определенной выше; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^P атома N.

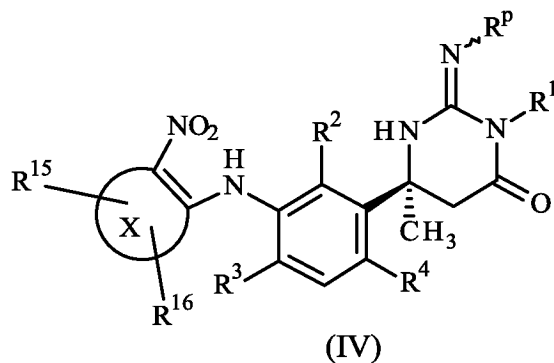
25 Реакцию метилизотиоцианата или бензилизотиоцианата с соединением (III) обычно проводят в присутствии активирующего реагента, такого как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI). Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуран или пиридин.

Предпочтительно, если защитной группой R^P атома N является трет-бутоксикарбонил (BOC).

30 Если защитной группой R^P атома N является BOC, то последующее удаление группы BOC обычно можно провести путем обработки путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как

трифторуксусная кислота, обычно при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, хлорированном растворителе, таком как дихлорметан, или простом циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан.

Промежуточные продукты формулы (III), приведенной выше, можно
5 получить путем обработки соединения формулы (IV):



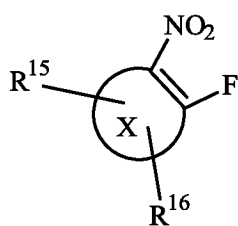
в которой X, R¹, R², R³, R⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R^p являются такими, как определено выше; восстановительным реагентом.

Предпочтительно, если восстановительным реагентом, используемым в
10 описанной выше реакции, может являться смесь цинка и формиата аммония, в этом случае реакцию обычно можно провести при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, C₁-C₄-алканоле, таком как метанол.

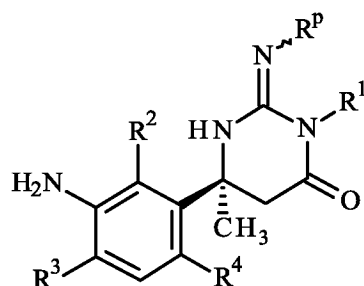
Альтернативно, восстановительным реагентом может являться хлорид
15 олова(II), в этом случае реакцию обычно можно провести при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, C₁-C₄-алканоле, таком как этанол.

Альтернативно, соединение формулы (IV) можно восстановить путем
20 обычного каталитического гидрирования, в этом случае реакцию обычно можно провести путем обработки соединения (IV) газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования, например, палладия на древесном угле. Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, C₁-C₄-алканоле, таком как метанол.

Промежуточные продукты формулы (IV), приведенной выше, можно
25 получить по реакции соединения формулы (V) с соединением формулы (VI):



(V)

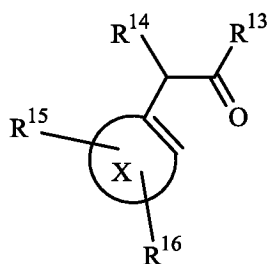


(VI)

в которой X, R¹, R², R³, R⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R^p являются такими, как определено выше.

5 Реакцию обычно проводят в присутствии основания, обычно сильного органического основания, такого как бис(триметилсилил)амид лития или трет-бутиллитий. Реакцию обычно можно провести в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

10 Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIA-2), приведенной выше можно получить по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию соединения формулы (VI), определенной выше, с соединением формулы (VII):



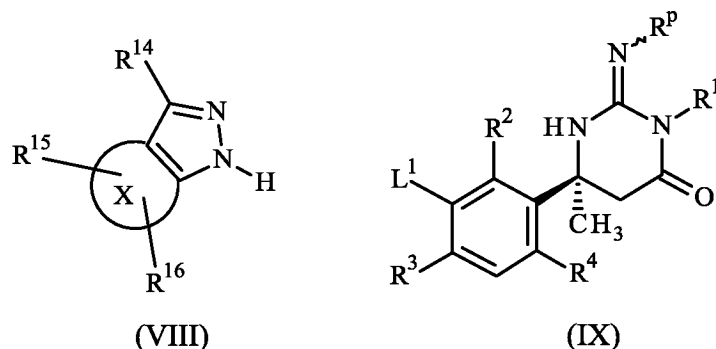
(VII)

15 в которой X, R¹³, R¹⁴, R¹⁵ и R¹⁶ являются такими, как определено выше; и (ii) обработку полученного вещества [бис(трифторацетокси)йод]бензолом; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^p атома N.

Стадию (i) обычно проводят при повышенной температуре в уксусной кислоте.

Стадию (ii) обычно проводят в подходящем растворителе, например, хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIA-3), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (IX):



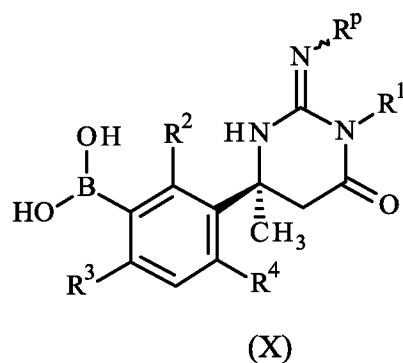
5 в которой X, R¹, R², R³, R⁴, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R^p являются такими, как определено выше, и L¹ обозначает подходящую отщепляющуюся группу; в присутствии катализатора на основе переходного металла; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^p атома N.

10 Отщепляющейся группой L¹ обычно является атом галогена, например, брома.

Предпочтительно, если катализатором на основе переходного металла, используемым в описанной выше реакции, является соль меди(II), например, ацетат меди(II).

15 Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, обычно в присутствии пиридина.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIB), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы Z¹-L² с соединением формулы (X):



в которой Z^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^p являются такими, как определено выше, и L^2 обозначает подходящую отщепляющуюся группу; в присутствии катализатора на основе переходного металла; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^p атома N.

5 Отщепляющейся группой L^2 обычно является атом галогена, например, брома.

Предпочтительно, если катализатором на основе переходного металла, использующимся в реакции соединения формулы Z^1-L^2 с соединением (X) является содержащий палладий катализатор, такой как хлор(2-
10 дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II).

Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, C_1 - C_4 -алканоле, таком как этанол, обычно в присутствии 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила и соли,
15 такой как ацетат калия, карбонат калия, фосфат калия или карбонат натрия.

Промежуточные продукты формулы (X), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы (IX), определенной выше, с тетрагидроксидом дибора; в присутствии катализатора на основе переходного
20 металла; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения формулы Z^1-L^2 с соединением (X).

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIС), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (III), определенной выше, с трифосгеном; с последующим проводимым при необходимости удалением
25 защитной группы R^p атома N.

Реакцию обычно проводят в присутствии основания, например, органического основания, такого как триметиламин. Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

30 Если они не имеются в продаже, то исходные вещества формулы (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) можно получить по методикам, аналогичным описанным в

прилагаемых примерах, или по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

Следует понимать, что любое соединение формулы (I), первоначально полученной по любой из приведенных выше методик, можно, если это
5 целесообразно, затем превратить в другое соединение формулы (I) по методикам, известным в данной области техники.

Например, соединение формулы (I), в которой Z замещен галогеном, например, бромом или хлором, можно превратить в соответствующее
10 соединение, в котором Z замещен 1-метилпиразол-4-илом, путем обработки 1-метилпиразол-4-илбороновой кислотой или ее циклическим эфиром, полученным с органическим диолом, например, пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, содержащего палладий катализатора, такого как (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-
15 триизопропилбифенил)палладий(II)фенетиламинхлорид или хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), и основания, например, неорганического основания, такого как трет-бутоксид калия, ацетат калия или карбонат калия.

Соединение формулы (I), в которой Z замещен C₁-C₆-алкоксигруппой, например, метоксигруппой, можно превратить в соответствующее соединение, в
20 котором Z замещен гидроксигруппой, путем обработки трибромидом бора.

Соединение, в котором Z замещен ацетилом, можно превратить в соответствующее соединение, в котором Z замещен 2-гидроксипроп-2-илом, путем обработки метилмагнийгалогенидом, например, метилмагнийбромидом.

25 Соединение, в котором Z замещен ацетилом, можно превратить в соответствующее соединение, в котором Z замещен 1-гидроксиэтилом, путем обработки восстановительным реагентом, таким как борогидрид натрия.

Соединение формулы (IIA-1), в которой R¹³ обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение формулы (IIA-1), в которой R¹³
30 обозначает 2-гидроксипроп-2-ил, путем обработки ацетоном в присутствии основания, например, n-бутиллития.

Соединение формулы (ПС) можно превратить в соответствующее соединение формулы (ПА-1a), в которой R¹³ обозначает метоксигруппу, путем обработки триметилксонийтетрафторборатом.

5 Соединение формулы (ПС) можно превратить в соответствующее соединение формулы (ПА-1a), в которой R¹³ обозначает пирролидин-1-ил или морфолин-4-ил, по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку оксихлоридом фосфора; и (ii) обработку полученного таким образом хлорсодержащего производного пирролидином или морфолином соответственно. Стадию (i) обычно проводят при повышенной температуре. Стадию (ii) обычно
10 проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, C₁-C₄-алканоле, таком как пропан-2-ол.

Соединение формулы (ПС) можно превратить в соответствующее соединение формулы (ПА-1a), в которой R¹³ обозначает аминогруппу, по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку оксихлоридом
15 фосфора; и (ii) обработку полученного таким образом хлорсодержащего производного аммиаком. Стадию (i) обычно проводят при повышенной температуре. Стадию (ii) обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, C₁-C₄-алканоле, таком как метанол.

Соединение формулы (I), содержащее N-(трет-бутоксикарбонильный)
20 фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент N-H, путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

Если при использовании любой из описанных выше методик получения
25 соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомый продукт можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография с использованием, например, диоксида кремния и/или оксида
30 алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

Если при использовании описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь стереоизомеров, то

эти изомеры можно разделить по обычным методикам. В частности, когда необходимо получить конкретный энантиомер соединения формулы (I), то его можно получить из соответствующей смеси энантиомеров по любой обычной методике разделения энантиомеров. Так, например, диастереоизомерные производные, например, соли можно получить по реакции смеси энантиомеров формулы (I), например, рацемата с соответствующим хиральным соединением, например, хиральным основанием. Затем диастереоизомеры можно разделить по любым обычным методикам, например, путем кристаллизации и выделить необходимый энантиомер, например, путем обработки кислотой, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемат формулы (I) можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ. Кроме того, при необходимости конкретный энантиомер можно получить путем использования подходящего хирального промежуточного продукта в одной из методик, описанных выше. Альтернативно, конкретный энантиомер можно получить путем проведения энантиомерно специфического ферментативного биологического превращения, например, гидролиза сложного эфира с использованием эстеразы с последующей очисткой только энантиомерно чистой образовавшейся вследствие гидролиза кислоты от непрореагировавшего антипода - сложного эфира. Если необходимо получить конкретный геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то для промежуточных продуктов или конечных продуктов можно использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются активными и селективными ингибиторами активности плазмепсина V и ингибируют аспартилпротеазную активность плазмепсина V *Plasmodium falciparum* (IC₅₀) при концентрациях, равных 50 мкМ или менее, обычно равных 20 мкМ или менее, чаще равных 5 мкМ или менее, чаще равных 1 мкМ или менее, предпочтительно равных 500 нМ или менее, в идеальном случае равных 100 нМ или менее и более предпочтительно равных 20 нМ или менее (специалист в данной области техники должен понимать, что меньшее значение IC₅₀ характеризует более активное соединение). Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать по меньшей мере 10-кратной селективной активностью, обычно по меньшей мере 20-кратной селективной активностью, предпочтительно по меньшей мере 50-кратной селективной активностью, и в идеальном случае по меньшей мере 100-кратной селективной активностью по отношению к плазмепсину V *Plasmodium falciparum* по сравнению с активностью по отношению к ферментам аспартилпротеазам человека (включая BACE).

Методиками, использовавшимися для изучения влияния исследуемых соединений на активность плазмепсина V, являлись методики, основанные на резонансном переносе энергии флуоресценции (РПЭФ), в которых использовали пептидный субстрат, в каждый конец которого вводили метку с помощью одной использующейся для РПЭФ пары EDANS ((5-((2-аминоэтил)амино)нафталин-1-сульфоновая кислота)/Dabcyl (4-([4-(диметиламино)фенил]азо)бензойная кислота). Возбуждение EDANS приводит к резонансному переносу энергии флуоресценции к Dabcyl, который представляет собой темный тушитель. Расщепление пептида протеазой предотвращает РПЭФ, что приводит к увеличению интенсивности испускания флуоресценции EDANS. Ингибирование протеазы приводит к уменьшению интенсивности сигнала испускания. Исследуемые соединения изучали с использованием одной из двух описанных ниже методик.

Методика 1 исследования плазмепсина V

Фермент плазмепсин V разводили до концентрации, равной 12,5 нМ, в буфере для исследования (50 мМ цитрата натрия, pH 6,5, 0,002% Tween 20). Исследуемые соединения серийно разводили в 3 раза в ДМСО (10 точек титрования), затем дополнительно разводили в соотношении 1:10 в буфере для

исследования. Субстрат - плазмепсин V (Anaspec catalogue number 64939) разводили в ДМСО до концентрации, равной 1 мМ, затем дополнительно разводили в соотношении 1:10 в буфере для исследования до концентрации, равной 100 мкМ. Разведенное исследуемое соединение (5 мкл) смешивали с плазмепсином V (40 мкл) и после добавления разбавленного субстрата - плазмепсина V (5 мкл) инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Конечные концентрации фермента и субстрата составляли 10 нМ и 10 мкМ соответственно. Конечные концентрации исследуемого соединения находилась в диапазоне от 100000 до 5 нМ в 2% ДМСО. Интенсивность сигнала флуоресценции определяли с использования устройства для считывания планшетов Analyst HT (длина волны возбуждения: 330 нм, длина волны испускания: 485 нм). Воздействие соединения определяли, как выраженное в % подавление наиболее интенсивного полученного сигнала (контрольные образцы, содержащие только ДМСО) после вычитания из обоих значений значения наименее интенсивного сигнала (контрольные образцы, не содержащие фермент). Значение IC₅₀ рассчитывали из выраженного в % подавления с использованием 4-параметрической логистической аппроксимации зависимости.

Методика 2 исследования плазмепсина V

Фермент плазмепсин V разводили до концентрации, равной 40 нМ, в буфере для исследования (50 мМ цитрата натрия, pH 6,5, 0,002% Tween 20). Исследуемые соединения серийно разводили в 2 раза в буфере для исследования (15 точек титрования). Субстрат - плазмепсин V (Anaspec catalogue number 64939) разводили в ДМСО до концентрации, равной 1 мМ, затем дополнительно разводили в соотношении 1:25 в буфере для исследования до концентрации, равной 40 мкМ. Разведенное исследуемое соединение (12,5 мкл) смешивали с плазмепсином V (6,25 мкл) и после добавления разбавленного субстрата - плазмепсина V (6,25 мкл) инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Конечные концентрации фермента и субстрата составляли 10 нМ и 10 мкМ соответственно. Конечные максимальные концентрации исследуемого соединения находилась в диапазоне от 5 до 30 мкМ в 1% ДМСО. Интенсивность сигнала флуоресценции определяли с использования устройства для считывания планшетов SpectraMax Paradigm (длина волны возбуждения: 360 нм, длина волны испускания: 465 нм). Интенсивность флуоресценции образцов,

содержащих исследуемое соединений, использовали для расчета значения IC_{50} с использованием 4-параметрической логистической аппроксимации зависимости.

При исследовании по методике с использованием фермента плазмепсина V, описанной выше (методика исследования 1 или методика исследования 2),
5 установлено, что все соединения, приведенные в прилагающихся примерах, обладают значениями IC_{50} , равными 50 мкМ или менее.

Таким образом, по данным исследования плазмепсина V соединения, описанные в прилагающихся примерах, характеризуются значениями IC_{50} обычно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 50 мкМ,
10 обычно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 20 мкМ, обычно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 5 мкМ, предпочтительно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 1 мкМ, более предпочтительно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 500 нМ, в идеальном случае находящимися в диапазоне от примерно
15 0,01 до примерно 100 нМ, и более предпочтительно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 25 нМ.

ПРИМЕРЫ

Аббревиатуры

ДХМ:	дихлорметан
20 EtOAc:	этилацетат
ДМСО:	диметилсульфоксид
ТГФ:	тетрагидрофуран
MeOH:	метанол
ДМФ:	N,N-диметилформамид
25 ДИПЭА:	N,N-диизопропилэтиламин
EtOH:	этанол
NBS:	N-бромсукцинимид
ТФК:	трифторуксусная кислота
LiHMDS:	бис(триметилсилил)амид лития
30 ГОБТ:	1-гидроксибензотриазол
EDCI:	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
Pd(PPh ₃)Cl ₂ :	дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II)
Pd(dppf)Cl ₂ :	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

PfA: [бис(трифторацетокси)йод]бензол
XPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
XPhos Pd G2: хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-
бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

5 ч: час(ы)

M: масса

ДДМ: детектор с диодной матрицей

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХМС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

10 ЭР+: ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов

Номенклатура

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения
ACD/Name (Network) version 11.01.

Условия проведения анализа

15 Данные ЖХМС для всех соединений примеров получали с использованием
приведенных ниже методики 1, методики 2 или методики 3.

Препаративную ВЭЖХ всех соединений, для которых это было
необходимо, проводили с использованием приведенных ниже методики 4 или
методики 5.

20 Методика 1

Waters Acquity-QDa

Масс-спектрометр SQD источник ИЭР (ионизация электрораспылением)

Напряжение на капилляре 0,80 кВ

Напряжение на конусе 30 В

25 Температура источника 120°C

Температура десольватации 600°C

Диапазон масс 120-800

Частота отбора проб 5 Гц

Колонка Phenomenex Kinetex EVO, 1,7 мкм, 2,1×50 мм

30 Инжектируемый объем 1-5 мкл

Диапазон УФ-излучения от 210 до 400 нм

Температура образца температура окружающей среды

Температура колонки 40°C

Скорость потока 1 мл/мин
Растворитель А 10 mM формиат аммония + 0,1% аммиака
Растворитель В 95% ацетонитрила + 5% воды + 0,1% аммиака

Градиентный режим:

5	Время	А (%)	В (%)
	0,00	95	5
	0,10	95	5
	1,10	5	95
	1,35	5	95
10	1,40	95	5
	1,60	завершение	

Методика 2

Колонка: Phenomenex Luna C18(2), 5 мкм, 150×4,6 мм

Скорость потока 1,5 мл/мин

15 Температура температура окружающей среды

Инжектируемый объем 20 мкл

Детектирование:

МС – ИЭР+, m/z от 150 до 800

УФ – ДДМ, 220-400 нм

20 Растворитель А 20 mM бикарбонат аммония в воде (свежеприготовленный и нескорректированный)

Растворитель В ацетонитрил

Градиентный режим:

	Время	Растворитель В (%)
25	0 10	1,5
	0,2	10
	9,0	99
	11,0	99
	11,1	10
30	11,95	10
	12,0	10

Для повторного приведения колонки в равновесие проводили процедуру предварительного кондиционирования течение 2 мин с использованием начальных условий.

Методика 3

- 5 Колонка: Waters X Bridge C18, 2,1×30 мм, 2,5 мкм
Инжектируемый объем 5,0 мкл
Скорость потока 1,00 мл/мин
Детектирование:
МС – ИЭР+, m/z от 150 до 800
- 10 УФ – ДДМ, 220-400 нм
Растворитель А 5 мМ формиат аммония в воде + 0,1% аммиака
Растворитель В ацетонитрил + 5% растворителя А + 0,1% аммиака
Программа градиентного режима:
от 5% В до 95% В за 4,0 мин; выдерживание до 5,00 мин;
15 при 5,10 мин концентрация В составляет 5%; выдерживание до 6,5 мин

Методика 4

Система: система Waters Fractionlynx, снабженная насосом 2545, ДФМ (детектор на фотодиодной матрице) 2998, устройством сбора фракций 2767 и МС (масс-спектрометр) 3100

- 20 Колонка: Waters XSelect CSH Prep C18, 5 мкм, 19×100 мм
Скорость потока 19 мл/мин (+ 1 мл/мин ацетонитрила АСD)
Температура колонки температура окружающей среды
Растворитель А 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония + 0,1% муравьиной кислоты
- 25 Растворитель В ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты
Градиентный режим:
- | Время (мин) | А (%) | В (%) |
|-------------|-------|-------|
| 0 | 90 | 10 |
| 2,3 | 90 | 10 |
| 30 11 | 70 | 30 |
| 11,5 | 5 | 95 |
| 13 | 5 | 95 |
| 13,2 | 90 | 10 |

Методика 5

Система: Shimadzu LC-8A

Колонка: YMC ODS, 500×30 мм, 10 мкм

Скорость потока 35 мл/мин

5 Растворитель А 0,1% муравьиной кислоты в воде

Растворитель В 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Время (мин) В (%)

0,01 10

2 10

10 15 40

20 90

20,10 100

25 100

25,10 10

15 30 10

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 1

(NE)-2-Метил-N-[1-(3-нитрофенил)этилиден]пропан-2-сульфинамид

(R)(+)-2-Метил-2-пропансульфинамид (95,4 г, 787 ммоль), 1-(3-нитрофенил)этанон (130 г, 787 ммоль) и этоксид титана(IV) (359 г, 1,57 моля) в ТГФ (1,70 л) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли рассол (1,5 л) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×1 л) и фильтрат промывали рассолом (500 мл), затем сушили над Na₂SO₄. Органический слой концентрировали. Остаток обрабатывали смесью трет-бутилметилового эфира:петролейный эфир состава 1:1 (1 л) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили при 45°C и получали искомое соединение (120 г, 63%) в виде желтого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 8,68 (s, 1H), 8,33 (dd, J 8,2, 1,4 Гц, 1H), 8,20 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,63 (t, J 7,8 Гц, 1H), 2,77-2,89 (m, 3H), 1,34 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 2

(NE)-N-[1-(3-Аминофенил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид

К раствору Ni Ренея (20,1 г, 234 ммоль) в MeOH (1,0 л) добавляли промежуточный продукт 1 (100 г, 372 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 24 ч, затем фильтровали. Фильтрат

концентрировали и получали искомое соединение (88 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 7,15-7,24 (m, 1H), 6,79 (d, J 7,2 Гц, 1H), 3,80 (br s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

5 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 3

Бензил-N-(3-{(E)-N-[(R)-трет-бутилсульфинил]-С-метилкарбонимидоил}фенил)карбамат

К раствору промежуточного продукта 2 (100 г, 419 ммоль) в ТГФ (1,0 л) добавляли ДИПЭА (108 г, 839 ммоль) и бензилхлорформиат (107 г, 629 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли воду (1 л) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат, 5:1) и получали искомое соединение (116 г, 74%) в виде желтого масла. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 7,89 (br s, 1H), 7,51-7,65 (m, 2H), 7,30-7,45 (m, 6H), 6,90-7,02 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 4

Метил-(3S)-3-[3-(бензилоксикарбониламино)фенил]-3-[(R)-трет-бутилсульфинил]амино}бутаноат

20 Смесь Zn (181 г, 2,78 моля) и CuCl (27,5 г, 277 ммоль) в сухом ТГФ (1,0 л) кипятили с обратным холодильником (70°C) в течение 0,5 ч. По каплям добавляли раствор метил-2-бромацетата (85,0 г, 555 ммоль) в сухом ТГФ (400 мл) для поддержания слабого кипения (70°C). Смесь охлаждали до 0°C, затем при 0°C одной порцией добавляли раствор промежуточного продукта 3 (103 г, 277 ммоль) в сухом ТГФ (400 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5,5 ч. Добавляли воду (2 л), затем смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×1 л). Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (1 л), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат, 1:1, $R_f = 0,1$) и получали искомое соединение (100 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3)

7,53 (br s, 1H), 7,18-7,41 (m, 7H), 6,96-7,06 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,00-3,24 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 5

Метил-(3S)-3-амино-3-[3-(бензилоксикарбониламино)фенил]бутаноат

5 К раствору промежуточного продукта 4 (150 г, 335 ммоль) в MeOH (1,3 л) при 0°C добавляли раствор HCl в MeOH (4,5M, 223,93 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, затем концентрировали. Остаток нейтрализовывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (1,5 л) и этилацетатом (1,5 л), затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали и получали искомое соединение (60 г, 52%) в виде желтого масла. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 7,47 (br s, 1H), 7,29-7,41 (m, 6H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,77-2,93 (m, 4H), 1,53 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 6

15 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)фенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

К раствору промежуточного продукта 5 (180 г, 525 ммоль) и трет-бутил-N-(метилкарбамотионил)карбамату (100 г, 525 ммоль) в ДМФ (2,20 л) при 25°C добавляли EDCI (120 г, 630 ммоль) и ДИПЭА (81,5 г, 630 ммоль) при 25°C. 20 Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли воду (2,5 л) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×1,5 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат, 3:1 → 0:1; R_f = 0,43) и получали искомое соединение (118 г, 25 48%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 10,29 (s, 1H), 7,25-7,41 (m, 7H), 6,98 (d, J 7,2 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,12-3,21 (m, 4H), 2,81-2,88 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 7

30 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-(3-аминофенил)-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 6 (59,0 г, 126 ммоль) в MeOH (1,20 л) при 25°C добавляли Pd/C (12,00 г). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при

давлении, равном 15 фунт-сила/дюйм², при 25°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH (1 л), затем фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1, 300 мл) и смесь фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме при 5 45°C и получали искомое соединение (27,5 г, 65%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 10,27 (br s, 1H), 7,13 (t, J 7,8 Гц, 1H), 6,66 (d, J 7,8 Гц, 1H), 6,54-6,61 (m, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,17 (d, J 16,0 Гц, 1H), 2,83 (d, J 16,0 Гц, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,55 (s, 9H). МС (ЭР+) 333 МН⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 8

10 (NE)-N-[1-(3-Бромфенил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид
К раствору 1-(3-бромфенил)этанона (400 г, 2,01 моля) в ТГФ (2,0 л) добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (267,9 г, 2,21 ммоль) и тетраэтилтитанат (2300 г, 10,1 моля). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 22 ч, затем выливали в рассол (4 л) и фильтровали. Осадок на 15 фильтре промывали с помощью EtOAc (4×500 мл). Фильтраты объединяли, промывали рассолом (2×600 мл) и сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (548 г), которое использовали без дополнительной очистки. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 7,99 (br s, 1H), 7,78 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J 8,0 Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

20 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 9

Этил-(3S)-3-(3-бромфенил)-3-[(R)-трет-бутилсульфинил]амино}бутаноат Zn (802,6 г, 12,3 моля) и CuCl (260,4 г, 2,6 моля) нагревали в токе газообразного N₂. Добавляли сухой ТГФ (4,3 л) и суспензию перемешивали при 80°C в течение 2 ч. По каплям добавляли раствор метил-2-бромацетата (732,1 г, 4,38 моля) в сухом ТГФ (0,5 л) для поддержания слабого кипения. Смесь 25 охлаждали до 0°C. Одной порцией добавляли раствор промежуточного продукта 8 (530 г, 1,75 моля) в сухом ТГФ (0,5 л). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем подвергали распределению между EtOAc (2,4 л) и водным раствором лимонной кислоты (480 г в 3 л воды). Водный 30 слой промывали с помощью EtOAc (2,4 л). Объединенные органические фракции промывали водой (2,4 л), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2,4 л) и рассолом (2,4 л). Органический слой концентрировали и получали искомое

соединение (900 г), которое использовали без дополнительной очистки. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 7,52 (br s, 1H), 7,39-7,41 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J 8,0 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,03-4,14 (m, 2H), 3,25 (d, J 16,8 Гц, 1H), 3,08 (d, J 16,4 Гц, 1H), 1,83 (s, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (t, J 7,2 Гц, 3H).

5 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 10

Этил-(3S)-3-амино-3-(3-бромфенил)бутаноат

К раствору промежуточного продукта 9 (900,0 г, 2,3 ммоль) в EtOAc (900 мл) добавляли смесь HCl/EtOAc (1M, 2700 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1,5 ч, затем подвергали распределению между 10 водой (1,7 л) и петролейным эфиром (1,7 л). Органический слой отбрасывали. Водную фазу подщелачивали водным раствором Na_2CO_3 (4M) до pH 8, затем экстрагировали этилацетатом (2×1,7 л). Органический слой концентрировали и получали искомое соединение (270,0 г, 68%) в виде коричневого масла. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 7,66 (s, 1H), 7,41 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J 10,0 Гц, 1H), 7,20 (t, J 7,6 Гц, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 2,82 (d, J 15,2 Гц, 1H), 2,68 (d, J 15,2 Гц, 1H), 2,04 15 (br s, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,14 (t, J 7,6 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 11

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-(3-бромфенил)-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

20 Промежуточный продукт 10 (130 г, 450 ммоль), трет-бутил-N-(метилкарбамотионил)карбамат (99,4 г, 520 ммоль), EDCI (95,8 г, 500 ммоль) и ДИПЭА (234,8 г, 1820 ммоль) перемешивали в сухом ДМФ (1,3 л) при комнатной температуре в течение 23 ч. Реакционную смесь выливали в воду (2,6 л), затем экстрагировали этилацетатом (2×2,6 л). Органический слой промывали 25 водным раствором лимонной кислоты (2,6 л) и рассолом (2×1,3 л), затем концентрировали. Полученное желтое масло растирали с петролейным эфиром и этилацетатом (5:1, 300 мл), затем твердое вещество отфильтровывали и сушили и получали искомое соединение (104 г, 58%) в виде светло-желтого твердого 30 вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 10,35 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,18 (d, J 16,4 Гц, 1H), 2,80 (d, J 16,4 Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 12 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 1a)

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[(4-циано-2-нитрофенил)амино]фенил}-1,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 7 (0,20 г, 0,60 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C добавляли LiHMDS (1,80 мл, 1,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем при -78°C по каплям добавляли раствор 4-фтор-3-нитробензонитрила (0,10 г, 0,60 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 40% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,18 г, 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 479 МН⁺, 3,41 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 13 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 1b)

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[(2-амино-4-цианофенил)амино]фенил}-1,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамат

К раствору промежуточного продукта 12 (0,18 г, 0,37 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли формиат аммония (0,05 г, 0,75 ммоль) и Zn пыль (0,05 г, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc (2×50 мл). Органический слой промывали с помощью H₂O (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 60% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,14 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 449 МН⁺, 3,17 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 14 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 1с)

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-циано-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил]-1,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден} карбамат

К раствору промежуточного продукта 13 (0,14 г, 0,31 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли ацетат меди(II) (0,11 г, 0,62 ммоль) и ацетальдегид (0,8 мл) в этаноле (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H₂O (80 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 90% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,10 г, 71%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 373 [M+1-Voc]⁺, 3,04 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 15

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-хлор-2-нитроанилино)фенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 7 и 4-хлор-2-фтор-1-нитробензола в соответствии с общей методикой 1а.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 16

(6S)-6-[3-(2-Амино-5-хлоранилино)фенил]-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Дигидрат хлорида олова(II) (3,90 г, 17 ммоль) добавляли к раствору промежуточного продукта 15 (1,7 г, 3,5 ммоль) в этаноле (68 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и промывали 2М водным раствором NaOH (100 мл). Органический слой отделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,0 г) в виде темного масла.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 17

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[(5-хлор-2-нитропиридин-3-ил)амино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из 5-хлор-3-фтор-2-нитропиридина и промежуточного продукта 7 в соответствии с общей методикой 1а. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 10,29 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,81 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,43 (t, J 8,2 Гц, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 3,18 (d, J 16,1 Гц, 1H), 2,89 (d, J 16,1 Гц, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 18 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 2)

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[(2-амино-5-хлорпиридин-3-ил)амино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Дигидрат хлорида олова(II) (1,43 г, 6,34 ммоль) добавляли к раствору промежуточного продукта 17 (620 мг, 1,26 ммоль) в этаноле (25 мл).

Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ДХМ и промывали 2М водным раствором NaOH, затем пропускали через картридж для разделения фаз и выпаривали и получали искомое соединение (358 мг), которое использовали без дополнительной очистки.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 19

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[(5-бром-2-нитроанилино)фенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден}карбамат

Получали из 5-бром-1-фтор-2-нитробензола и промежуточного продукта 7 в соответствии с общей методикой 1а. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 10,40 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,37 (d, J 2,4 Гц, 1H), 7,50 (dd, J 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (t, J 7,9 Гц, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J 9,2 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,93 (d, J 16,1 Гц, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 20

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[(2-амино-5-броманилино)фенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден}карбамат

Получали из промежуточного продукта 19 с использованием общей методики 2.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 21

3-Бром-2,5-диметилпиразоло[1,5-а]пиридин

К раствору 2,5-диметилпиразоло[1,5-а]пиридина (0,80 г, 5,47 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли NBS (1,07 г, 6,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 3 ч, затем разбавляли с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,65 г, 53%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 2,38 (s, 3H) 2,43 (s, 3H), 6,53 (d, J 6,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,19 (d, J 6,8 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 22

3-Бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин

NBS (1,1 г, 6,0 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (1 г, 6,0 ммоль) в ДХМ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К полученному желтому раствору добавляли дополнительное количество NBS (1,1 г, 6,0 ммоль) и суспензию энергично перемешивали. Через 1 ч реакционную смесь промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ и сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное черное твердое вещество очищали с помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиентный режим, 0-60% гексан/EtOAc) и получали искомое соединение (970 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 2,50 (s, 3H), 7,23 (dd, J 9,5, 2,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, J, 9,5, 1,0 Гц, 1H), 8,13 (dd, J 2,0, 1,0 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 23

3-Фтор-N,N-диметил-2-нитробензамид

К раствору 3-фтор-2-нитробензойной кислоты (0,28 г, 1,51 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли EDCI (0,29 г, 1,51 ммоль) и ГОБТ (0,20 г, 1,51 ммоль). При 0°C добавляли диметиламмонийхлорид (0,12 г, 1,51 ммоль) и триэтиламин (0,20 мл, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью H₂O (100

мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл). Органический слой отделяли, затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 70% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,25 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6) 2,90 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 7,42 (d, J 7,3 Гц, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 212,90 MN^+ , 2,37 мин.

10 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 24

2-Фтор-N,N-диметил-3-нитробензамид

К раствору 2-фтор-3-нитробензойной кислоты (0,21 г, 1,13 ммоль) в ДХМ (12 мл) при 0°C добавляли EDCI (0,21 г, 1,13 ммоль) и ГОБТ (0,15 г, 1,13 ммоль). При 0°C добавляли диметиламмонийхлорид (0,09 г, 1,13 ммоль) и триэтиламин (0,16 мл, 1,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (100 мл). Органический слой промывали с помощью H_2O (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 60% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,18 г, 77%) в виде бесцветной жидкости. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 2,98 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 8,09-8,17 (m, 1H).

25 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 25

4-Фтор-N,N-диметил-3-нитробензамид

К раствору 4-фтор-3-нитробензойной кислоты (0,24 г, 1,29 ммоль) в ДХМ (16 мл) при 0°C добавляли EDCI (0,24 г, 1,29 ммоль) и ГОБТ (0,17 г, 1,29 ммоль). При 0°C добавляли диметиламмонийхлорид (0,10 г, 1,29 ммоль) и триэтиламин (0,18 мл, 1,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем реакцию останавливали с помощью H_2O (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл). Органический слой промывали с помощью H_2O (100 мл), рассолом (100 мл) и насыщенным

водным раствором NaHCO_3 (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 60% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,16 г, 60%) в виде
5 светло-желтого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 3,05 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 7,37 (dd, J 10,3, 8,8 Гц, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,17 (dd, J 6,8, 1,9 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 26

1-(2-Фтор-3-нитрофенил)этанон

В атмосфере N_2 при 10-30°C $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,13 кг, 0,19 моля) добавляли к
10 раствору 1-бром-2-фтор-3-нитробензола (0,827 кг, 3,6 моля) и трибутил(1-этоксивинил)олова (1,36 кг, 3,6 моля) в 1,4-диоксане (8,27 кг). Раствор нагревали до 85-95°C и в атмосфере N_2 температуру поддерживали равной 85-95°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до 10-30°C, затем добавляли этилацетат (8,27 л) и насыщенный водный раствор KF (4 л). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем
15 раствор фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (2 л).

Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали. Полученное неочищенное вещество объединяли с двумя такими же партиями, затем обрабатывали с помощью ТГФ (12,5 л) и 2 н. раствором HCl (12,5 л).

Смесь перемешивали при 10-25°C в течение 3 ч, затем экстрагировали
20 этилацетатом (3×20 л). Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 л) и рассолом (10 л), затем растворитель выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 4% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение (1,70 кг, 82%). δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 8,21-8,13 (m, 2H), 7,42-
25 7,38 (m, 1H), 2,71-2,69 (d, J 5,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 27

(R)(NE)-2-Метил-N-[1-(2-фтор-3-нитрофенил)этилиден]пропан-2-сульфинамид

(R)(+)-2-Метил-2-пропансульфинамид (400 г, 3,28 ммоль), промежуточный
30 продукт 26 (500 г, 2,73 ммоль) и этоксид титана(IV) (1,55 кг, 5,45 моля) перемешивали в ТГФ (5 л) при 60-70°C в течение 16 ч. Добавляли рассол (1,5 л) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем фильтровали. Осадок на

фильтре промывали этилацетатом (3×15 л), затем фильтрат промывали рассолом (500 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органический слой концентрировали.

Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат, 20:1) и получали искомое соединение (1,2 кг,

5 51%). δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 8,24-8,20 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 2,68 (d, J 1,2 Гц, 3H), 1,19 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 28

(R)(NE)-N-[1-(3-Амино-2-фторфенил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид

10 К раствору Ni Ренея (200 г, 2,38 моля) в MeOH (8,0 л) добавляли промежуточный продукт 27 (850 г, 2,97 моля). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при 30-40°C в течение 36 ч. Смесь фильтровали и промывали с помощью MeOH (500 мл). Фильтрат концентрировали и получали искомое соединение (720 г, неочищенное), которое использовали без

15 дополнительной очистки. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 6,94-6,85 (m, 2H), 6,73-6,70 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 29

Бензил-N-(3-{(E)-N-[(R)-трет-бутилсульфинил]-С-метилкарбонимидоил}-2-фторфенил)карбамат

20 К раствору промежуточного продукта 28 (720 г, 2,81 моля) в ТГФ (7,00 л) при 0°C добавляли ДИПЭА (730 г, 5,62 моля) и бензилхлорформиат (718 г, 4,22 моля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Добавляли воду (5 л) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×6 л). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью

25 хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат, 10:1) и получали искомое соединение (860 г, 61%). δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,62 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 6H), 7,35-7,24 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,20 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 30

Метил-(3S)-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторфенил]-3-{{(R)-трет-бутилсульфинил}амино}бутаноат

Смесь Zn (293 г, 4,48 моля) и CuCl (63,4 г, 64 ммоль) в сухом ТГФ (2,50 л) кипятили с обратным холодильником (70°C) в течение 1 ч. При 60-70°C добавляли метил-2-бромацетат (190,0 г, 198 ммоль) и промежуточный продукт 29 (250 г, 64 ммоль) и смесь перемешивали при 60-70°C до тех пор, пока ТСХ (тонкослойная хроматография) не указывала на израсходование большей части исходного вещества. При 20-30°C к реакционной смеси добавляли этилацетат (1,25 л) и раствор лимонной кислоты (1,0 кг) в воде (2,5 л). Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×2,5 л). Объединенные органические слои промывали водой (1,0 л), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2,0 л) и рассолом (2,0 л). Органический слой концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (910 г, неочищенное) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,38 (s, 1H), 7,60 (d, J 6 Гц, 1H), 7,39-7,33 (m, 5H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,11-3,02 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,12 (s, 9H) (сигнал NH отсутствует).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 31

Метил-(3S)-3-амино-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторфенил]бутаноат

При температуре, равной от -40 до -30°C, к этилацетату (1,8 л) добавляли HCl (282 г, 7,7 моля). К раствору при 0-30°C добавляли дополнительную аликвоту этилацетата (1,8 л), затем при перемешивании при 10-30°C добавляли промежуточный продукт 30 (900 г, 1,94 моля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, затем концентрировали. Остаток нейтрализовывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (1,5 л) и этилацетатом (2×1,5 л). Водные слои объединяли и значение pH устанавливали равным 9-10, затем экстрагировали этилацетатом (4×3,6 л). Объединенные органические фазы концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 0-30% этилацетата в дихлорметане) и получали искомое соединение (260 г, 37%). δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,35 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42-

7,33 (m, 6H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,90 (d, J 15,2 Гц, 1H), 2,73 (d, J 14,8 Гц, 1H), 1,42 (s, 3H) (сигнал NH₂ отсутствует вследствие перекрывания).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 32

5 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

К раствору трет-бутил-N-(метилкарбамотиоил)карбамата (3,91 г, 20,8 ммоль) в ДМФ (70 мл) добавляли промежуточный продукт 31 (7,50 г, 20,8 ммоль) и EDCI (4,77 г, 24,9 ммоль), затем при 0°C добавляли ДИПЭА (5,50 мл, 31,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем разбавляли охлажденной льдом H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 25% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (8,00 г, 79%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,56 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 2,87 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,40 (d, J 16,4 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,98 (br s, 1H), 7,10 (t, J 8,40 Гц, 1H), 7,33-7,41 (m, 5H), 8,10 (br s, 1H), 10,34 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 485,00 МН⁺, 3,52 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 33

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-(3-амино-2-фторфенил)-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 32 (8,00 г, 16,5 ммоль) в MeOH (300 мл) при 0°C добавляли Pd/C (4,00 г). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью MeOH (50 мл), затем фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 30% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (5,00 г, 86%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,55 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,85 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,42 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,78 (br s, 2H), 6,50 (t, J 7,60 Гц, 1H),

6,74 (t, J 8,40 Гц, 1H), 6,87 (t, J 8,00 Гц, 1H), 10,29 (br s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 351 МН⁺, 2,97 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 34

1-Бром-2,4-дифтор-3-нитробензол

5 К раствору 1,3-дифтор-2-нитробензола (10,0 г, 62,8 ммоль) в H₂SO₄ (80 мл) добавляли NBS (13,4 г, 75,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, затем охлаждали до 0°C, выливали в охлажденную льдом H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и
10 рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 2% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (11,8 г, 79%) в виде желтой жидкости. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 7,53 (t, J 10,0 Гц, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H).

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 35

1-(2,4-Дифтор-3-нитрофенил)этанон

К раствору промежуточного продукта 34 (7,00 г, 29,5 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)олова (10,6 г, 29,5 ммоль) в 1,4-диоксане (42 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,07 г, 1,471 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в
20 течение 10 мин, затем нагревали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли насыщенным водным раствор KF (300 мл) и EtOAc (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали с помощью EtOAc (300 мл), H₂O (300 мл) и рассолом (300
25 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное желтое масло (9,40 г) растворяли в ТГФ (30 мл) и добавляли 2 н. раствор HCl (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли с помощью H₂O (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Органический слой отделяли,
30 промывали с помощью H₂O (200 мл) и рассолом (200 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (6,00 г, 73%) в виде желтой жидкости. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 2,67 (s, 3H), 7,20 (t, J 10,0 Гц, 1H), 8,10-8,16 (m, 1H).

5 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 36

(NE)-N-[1-(2,4-Дифтор-3-нитрофенил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид

К раствору промежуточного продукта 35 (9,00 г, 44,7 ммоль) и (R)-2-метил-2-пропансульфинамида (5,41 г, 44,7 ммоль) в сухом ТГФ (120 мл) добавляли этоксид титана(IV) (20,4 г, 89,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, затем реакцию останавливали рассолом (300 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (300 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H_2O (300 мл) и рассолом (300 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 40% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (11,0 г, 81%) в виде желтой жидкости. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,31 (s, 9H), 2,79 (s, 3H), 7,16 (t, J 8,80 Гц, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H).

20 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 37

(NE)-N-[1-(3-Амино-2,4-дифторфенил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид

К раствору промежуточного продукта 36 (11,0 г, 36,1 ммоль) в MeOH (150 мл) при 0°C добавляли Ni Ренея (3,07 г, 36,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода при комнатной температуре в течение 16 ч, затем фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 50% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (8,00 г, 81%) в виде желтой жидкости. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,28 (s, 9H), 2,74 (s, 3H), 3,83 (br s, 2H), 6,84 (t, J 9,20 Гц, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 275 MN^+ , 2,65 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 38

Бензил-N-(3-{(E)-N-[(R)-трет-бутилсульфинил]-С-метилкарбонимидоил}-
2,6-дифторфенил)карбамат

К раствору промежуточного продукта 37 (8,00 г, 29,1 ммоль) в ТГФ (50 мл)
5 добавляли ДИПЭА (10,3 мл, 58,3 ммоль) и бензилхлорформиат (7,40 г, 43,7
ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре
в течение 24 ч, затем реакцию останавливали с помощью H₂O (200 мл) и смесь
экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Органический слой отделяли,
промывали с помощью H₂O (500 мл) и рассолом (500 мл), затем сушили над
10 безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток
очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200
меш, 40% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (7,50 г, 63%) в виде
желтой жидкости. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,30 (s, 9H), 2,74 (s, 3H), 5,23 (s, 2H),
5,31 (s, 1H), 7,00 (t, J 9,60 Гц, 1H), 7,33-7,40 (m, 5H), 7,57-7,63 (m, 1H). ЖХМС
15 (методика 3, ЭР+) 409 МН⁺, 3,13 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 39

Метил-(3S)-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2,4-дифторфенил]-3-(трет-
бутилсульфиниламино)бутаноат

Суспензию CuCl (0,63 г, 6,36 ммоль) Zn (2,07 г, 31,8 ммоль) в ТГФ (20 мл)
20 нагревали при 80°C в течение 30 мин. При 70°C по каплям добавляли метил-2-
бромацетат (1,06 мл, 9,54 ммоль) в ТГФ (5 мл) и реакционную смесь нагревали
при 50°C в течение 40 мин. При 0°C добавляли промежуточный продукт 38 (1,30
г, 3,18 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 6 ч, затем фильтровали через целит и промывали с
25 помощью EtOAc (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный
остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-
200 меш, 60% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (1,10 г, 72%) в
виде бесцветного полужидкого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,33 (s, 9H), 1,91
(s, 3H), 3,03 (d, J 16,8 Гц, 1H), 3,31 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 5,23 (s, 2H),
30 5,31 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,98 (t, J 8,80 Гц, 1H), 7,31-7,40 (m, 6H). ЖХМС
(методика 3, ЭР+) 483 МН⁺, 3,03 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 40

Метил-(3S)-3-амино-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2,4-дифторфенил]бутаноат

К раствору промежуточного продукта 39 (1,10 г, 2,28 ммоль) в MeOH (15 мл) при 0°C добавляли 4M раствор HCl в 1,4-диоксане (2,30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток промывали диэтиловым эфиром (2×25 мл) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (0,98 ТСХ неочищенное) в виде желтого вязкого масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 379 МН⁺, 2,08 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 41

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-2,4-дифторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден}карбамат

К раствору промежуточного продукта 40 (0,98 г, 2,59 ммоль) и трет-бутил-N-(метилкарбамотиоил)карбамата (0,49 г, 2,59 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0°C добавляли EDCI (0,73 г, 3,88 ммоль) и ДИПЭА (1,14 мл, 6,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем разбавляли с помощью H₂O (120 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×80 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 25% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,50 г, 38%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,52 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 2,88 (d, J 16,8 Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,39 (d, J 16,0 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,93 (t, J 8,80 Гц, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 5H), 10,32 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 503 МН⁺, 3,37 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 42

трет-Бутил-(NE)-N-[4-(3-амино-2,4-дифторфенил)-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 41 (0,50 г, 0,99 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли Pd/C (0,2 г). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода при комнатной температуре в течение 8 ч, затем

фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 30% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,30 г, 82%) в виде почти белого
5 твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 1,56 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 2,86 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,40 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 6,43-6,49 (m, 1H), 6,77 (t, J 9,20 Гц, 1H), 10,29 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 369,00 мин⁺, 2,92 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 43

трет-Бутил-N-[(4-метоксифенил)метилкарбамотиоил]карбамат

10 При перемешивании при 0°C к суспензии NaN (1,64 г, 68,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли трет-бутилкарбамат (4,00 г, 34,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. При 0°C по каплям добавляли 1- (изотиоцианатометил)-4-метоксибензол (4,28 г, 23,9 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч,
15 затем реакцию останавливали холодной H₂O (160 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (300 мл) и рассолом (300 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 20%
20 EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (3,45 г, 34%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 1,47 (s, 9H), 3,81 (s, 3H), 4,78 (d, J 4,80 Гц, 2H), 6,90 (d, J 8,40 Гц, 2H), 7,30 (d, J 8,40 Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,88 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 44

25 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторфенил]-1- [(4-метоксифенил)метил]-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2- илиден}карбамат

К раствору промежуточного продукта 43 (3,40 г, 11,4 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли промежуточный продукт 31 (4,13 г, 11,4 ммоль) и EDCI (2,63 г, 13,7 ммоль), затем добавляли ДИПЭА (3,04 мл, 17,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем реакцию
30 останавливали с помощью H₂O (300 мл) и смесь экстрагировали с помощью

EtOAc (2×200 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (300 мл) и рассолом (300 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 40% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (5,00 г, 74%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,55 (s, 9H), 1,71 (s, 3H), 2,87 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,37 (d, J 15,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,95-5,07 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,67-6,70 (m, 3H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,08 (d, J 8,80 Гц, 2H), 7,35-7,52 (m, 5H), 8,08 (br s, 1H), 10,26 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 591 МН⁺, 3,77 мин.

10 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 45

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-(3-амино-2-фторфенил)-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 44 (5,00 г, 8,47 ммоль) в MeOH (45 мл) при 0°C добавляли Pd/C (2,00 г). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода при комнатной температуре в течение 24 ч, затем фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 80% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (1,90 г, 67%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,49 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 2,83 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,33 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,81 (br s, 2H), 6,57 (t, J 6,80 Гц, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 6,90 (t, J 8,00 Гц, 1H), 8,20 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 46

4-Фтор-3-нитробензойная кислота

25 В герметизированной пробирке раствор 4-фтор-3-нитробензонитрила (1,00 г, 6,02 ммоль) в 70% растворе H₂SO₄ (12 мл) при перемешивании нагревали при 120°C в течение 8 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденную льдом H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью кристаллизации из смеси ДХМ:гексаны (1:10, 100 мл) и получали искомое соединение (0,58 г, 52%) в виде почти белого твердого

30

вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,64-7,74 (m, 1H), 8,24-8,36 (m, 1H), 8,53-8,60 (m, 1H), 13,77 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 47

4-Фтор-3-нитробензиловый спирт

5 К раствору промежуточного продукта 46 (1,00 г, 5,40 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли суспензию NaNH_4 (0,24 г, 5,94 ммоль) в ТГФ (10 мл).
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.
При 0°C добавляли диэтилэфират трифторида бора (0,84 г, 5,94 ммоль).
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч,
10 затем реакцию останавливали рассолом (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H_2O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 50%
15 EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,80 г, 87%) в виде бесцветной жидкости. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 4,78 (d, J 3,34 Гц, 2H), 7,24-7,34 (m, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 8,09 (d, J 6,68 Гц, 1H) (сигнал OH отсутствует).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 48

20 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[4-(гидроксиметил)-2-нитроанилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 47 и промежуточного продукта 7 с использованием общей методики 1а. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,53 (s, 9H), 1,70 (s, 3H), 2,88-2,94 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 4,65 (d, J 5,25 Гц, 2H), 7,15 (d, J 7,63 Гц, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 9,46 (s, 1H),
25 10,36 (br s, 1H) (сигнал OH отсутствует). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 483,85 MH^+ , 3,23 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 49 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 5)

30 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-амино-4-(гидроксиметил)анилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 48 (0,60 г, 1,24 ммоль) в MeOH (15 мл) при 0°C добавляли Pd/C (0,30 г). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода при комнатной температуре в течение 2 ч, затем

5 фильтровали через слой целита, промывали с помощью MeOH (50 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 80% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,21 г, 37%) в виде почти белого

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 50

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[5-(гидроксиметил)-2-метилбензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

10 Получали из промежуточного продукта 49 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 478,00 МН⁺, 2,73 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 51

1-(4-Фтор-3-нитрофенил)этанон

15 При перемешивании к раствору 1-(4-фторфенил)этанона (1,10 г, 7,97 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (5 мл) при -15°C по каплям добавляли смесь концентрированной H₂SO₄ (2 мл) и концентрированной HNO₃ (1,50 мл).

20 Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 80 мин, затем выливали в охлажденную льдом H₂O (120 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 40% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,80 г, 55%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 2,64 (s, 3H), 7,39 (t, J 9,30 Гц, 1H), 8,20-8,26 (m, 1H), 8,57-8,66 (m, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 52

25 1-(4-Фтор-3-нитрофенил)этан-1-ол

30 К раствору промежуточного продукта 51 (0,40 г, 2,18 ммоль) в MeOH (15 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (0,23 г, 6,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем реакцию останавливали охлажденной льдом H₂O (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и рассолом (100 мл), затем

сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 40% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,32 г, 79%) в виде бесцветной жидкости. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,53 (d, J 6,68 Гц, 3H), 4,98 (d, J 3,81 Гц, 1H), 7,23-7,34 (m, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 8,08 (d, J 6,68 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 53

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[4-(1-гидроксиэтил)-2-нитроанилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 52 и промежуточного продукта 7 с использованием общей методики 1a. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,51 (s, 3H), 1,51-1,55 (s, 9H), 1,57 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 4,82-4,88 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,36-7,53 (m, 2H), 8,21 (br s, 1H), 9,44 (br s, 1H), 10,28-10,40 (m, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 54

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-амино-4-(1-гидроксиэтил)анилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 53 с использованием общей методики 5. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 468,00 MN^+ , 2,91 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 55

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[5-(1-гидроксиэтил)-2-метилбензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 54 с использованием общей методики 1c. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,52 (s, 9H), 1,57 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,96 (d, J 15,74 Гц, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 5,05 (m, 1H), 7,09 (d, J 8,11 Гц, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,46 (d, J 7,63 Гц, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 10,44 (br s, 1H) (сигналы 2H объединены с пиком растворителя).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 56

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[4-ацетил-2-нитроанилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 51 и промежуточного продукта 7 с использованием общей методики 1a. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,52 (s, 9H), 1,58 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,93 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 7,17 (d, J

8,80 Гц, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,46 (d, J 7,83 Гц, 1H), 8,01 (d, J 8,31 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 10,38 (br s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 396,00 [M+H-ВОС], 3,41 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 57

5 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(4-ацетил-2-aminoanilino)фенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 56 с использованием общей методики 1b. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 1,55 (s, 9H), 1,67 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,88 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,18 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 6,85-6,92 (m, 2H), 7,17 (d, J 8,31 Гц, 1H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,42 (d, J 8,31 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 10,32 (br s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 465,95 МН⁺, 3,12 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 58

15 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-ацетил-2-метилбензимидазол-1-ил)фенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 57 с использованием общей методики 1c. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 1,26 (s, 9H), 1,51 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,97 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 7,35 (br s, 2H), 7,51 (d, J 7,83 Гц, 1H), 7,65 (d, J 7,34 Гц, 1H), 7,92 (d, J 7,34 Гц, 1H), 10,44 (br s, 1H) (сигналы 2H объединены с пиком растворителя). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 489,85 МН⁺, 3,01 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 59

25 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-метилбензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 58 (0,18 г, 0,36 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли метилмагнийбромид (0,61 мл, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(диоксид кремния, 100-200 меш, EtOAc) и получали искомое соединение (0,04 г, 22%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 506,00 МН⁺, 2,89 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 60

5 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(4-гидрокси-2-нитроанилино)фенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из 4-фтор-3-нитрофенола и промежуточного продукта 7 с использованием общей методики 1а. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 1,55 (s, 9H), 1,70 (s, 3H), 2,92 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,21 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 7,06-7,12 (m, 10
2H), 7,14-7,23 (m, 3H), 7,39 (t, J 7,83 Гц, 1H), 7,67 (d, J 2,93 Гц, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,35 (br s, 1H) (сигнал OH отсутствует). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 470,00 МН⁺, 3,01 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 61

15 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-4-гидроксианилино)фенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 60 с использованием общей методики 5. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 440,00 МН⁺, 2,82 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 62

20 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-гидрокси-2-метилбензимидазол-1-ил)фенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 61 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 464,05 МН⁺, 2,81 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 63

1-Хлор-3-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензол

25 К раствору концентрированной H₂SO₄ (3 мл) и концентрированной HNO₃ (3 мл) при 0°C добавляли 1-хлор-3-фтор-2-(трифторметил)бензол (1,00 г, 5,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденную льдом H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл).
30 Органический слой промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(диоксид кремния, 100-200 меш, 20% EtOAc в гексанах) и получали смесь искомого соединения и 2-хлор-4-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (1,00 г, 82%) в виде желтой жидкости. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров) 7,21-7,40 (m, 1H), 7,51 (d, J 8,80 Гц, 1H), 7,95 (d, J 3,42 Гц, 1H), 8,17 (br s, 1H).

5 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 64

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[3-хлор-6-нитро-2-(трифторметил)анилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 63 и промежуточного продукта 7 с использованием общей методики 1a. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 556,00 MN^+ , 3,61 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 65

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-амино-3-хлор-2-(трифторметил)анилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 64 с использованием общей методики 1b. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 526,00 MN^+ , 3,52 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 66

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-хлор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 65 с использованием общей методики 1c. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 550,00 MN^+ , 3,52 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 67

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-1,4-диметил-4-{3-[2-нитро-5-(трифторметил)анилино]фенил}-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из 2-фтор-1-нитро-4-(трифторметил)бензола и промежуточного продукта 7 с использованием общей методики 1a. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,55 (s, 9H), 1,71 (s, 3H), 2,93 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 7,04 (d, J 8,80 Гц, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 8,35 (d, J 8,80 Гц, 1H), 9,51 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 522,00 MN^+ , 3,79 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 68

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-амино-5-(трифторметил)анилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 67 с использованием общей методики 1b. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,57 (s, 9H), 1,65 (s, 3H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,16 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,23 (s, 3H), 4,08 (br s, 2H), 5,31 (br s, 1H), 6,56-6,67 (m, 2H), 6,75-6,90 (m, 2H), 7,04-7,22 (m, 2H), 7,35 (br s, 1H), 10,27 (br s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 492,00 MN^+ , 3,51 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 69

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-1,4-диметил-4-{3-[2-метил-6-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 68 с использованием общей методики 1c. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,50 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,96 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,53 (t, J 6,85 Гц, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,82 (d, J 8,31 Гц, 1H), 10,43 (br s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 516,00 MN^+ , 3,38 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 70

4-{3-[(2E,4S)-2-трет-Бутоксикарбонилимино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]анилино}-3-нитробензойная кислота

Получали из промежуточного продукта 46 и промежуточного продукта 7 с использованием общей методики 1a. δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6) 1,40 (s, 9H), 1,60 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,04-3,08 (m, 1H), 7,14 (d, J 8,80 Гц, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,92 (dd, J 9,05, 1,71 Гц, 1H), 8,63 (d, J 1,96 Гц, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 13,05 (br s, 1H) (сигналы 1H объединены с пиком растворителя). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 398,00 $[\text{M}+\text{H}-\text{ВОС}]^+$, 1,91 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 71

3-Амино-4-{3-[(2E,4S)-2-трет-бутоксикарбонилимино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]анилин}бензойная кислота

Получали из промежуточного продукта 70 с использованием общей методики 5. δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6) 1,40 (s, 9H), 1,59 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 4,97 (br s, 2H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,96-7,14 (m,

3H), 7,24 (t, J 7,83 Гц, 1H), 7,33 (d, J 1,96 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 12,27 (br s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 368,00 [M+H-ВОС]⁺, 1,75 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 72

1- $\{3-[(2E,4S)-2\text{-трет-Бутоксикарбонилимино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил}]\text{фенил}\}$ -2-метилбензимидазол-5-карбоновая кислота

Получали из промежуточного продукта 71 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 492,00 МН⁺, 1,72 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 73

10 2-Фтор-3-нитробензойная кислота

При перемешивании раствор 2-фтор-3-нитробензонитрила (0,60 г, 3,61 ммоль) в 70% растворе H₂SO₄ (15 мл) нагревали при 120°C в течение 12 ч.

Реакционную смесь выливали в охлажденную льдом H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой промывали с 15 помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 60% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,55 г, 82%) в виде почти 20 белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,53 (t, J 8,07 Гц, 1H), 8,21 (t, J 6,85 Гц, 1H), 8,34 (t, J 7,34 Гц, 1H), 13,85 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 74

2-Фтор-N,N-диметил-3-нитробензамид

К раствору промежуточного продукта 73 (0,55 г, 2,97 ммоль) в ДХМ (12 мл) при 0°C добавляли EDCI (0,56 г, 2,97 ммоль) и ГОБТ (0,40 г, 2,97 ммоль). При 25 0°C добавляли диметиламин (0,24 г, 2,97 ммоль) и триэтиламин (0,45 мл, 3,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем реакцию останавливали с помощью H₂O (100 мл) и смесь 30 экстрагировали с помощью ДХМ (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 70% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,53 г, 84%) в виде

почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 2,97 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 7,38 (t, J 7,83 Гц, 1H), 7,69 (t, J 6,11 Гц, 1H), 8,10 (t, J 7,58 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 75

1-(2-Фтор-3-нитрофенил)-N,N-диметилметанамин

5 К раствору промежуточного продукта 74 (0,30 г, 1,41 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли комплекс борана с ТГФ (4,24 мл, 4,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч, затем реакцию останавливали с помощью H_2O (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H_2O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем
10 сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 40% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,20 г, 73%) в виде бесцветной жидкости. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 2,63 (s, 6H), 4,10 (s, 2H), 7,37 (t, J 7,58 Гц, 1H), 7,79-7,89 (m, 1H), 8,12 (t, J 7,34 Гц, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 199,00 MH^+ , 2,88 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 76

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-(диметиламинометил)-6-нитроанилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

20 Получали из промежуточного продукта 75 и промежуточного продукта 7 с использованием общей методики 1a. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,54 (s, 9H), 1,61 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 2,74-2,87 (m, 1H), 3,08 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,57 (br s, 1H), 6,68 (d, J 7,83 Гц, 1H), 6,88 (d, J 7,34 Гц, 1H), 7,68 (d, J 7,34 Гц, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,05 (d, J 7,83 Гц, 1H), 10,23 (br s, 1H) (сигналы 1H
25 объединены с пиком растворителя). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 511,00 MH^+ , 3,36 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 77

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-амино-6-(диметиламинометил)анилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

30 Получали из промежуточного продукта 76 с использованием общей методики 5. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,54 (s, 9H), 1,62 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,82 (d, J

16,14 Гц, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 6,51-6,60 (m, 3H), 6,68 (d, J 6,85 Гц, 1H), 6,75 (d, J 7,83 Гц, 1H), 6,95 (t, J 7,09 Гц, 1H), 7,15 (t, J 7,09 Гц, 1H), 10,23 (br s, 1H) (сигнал NH отсутствует вследствие перекрывания). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 481,00 МН⁺, 3,61 мин.

5 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 78

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[7-(диметиламинометил)-2-метилбензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

10 Получали из промежуточного продукта 77 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 505,00 МН⁺, 3,15 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 79 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 6)

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-хлор-2-нитроанилино)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден}карбамат

15 К раствору промежуточного продукта 33 (0,20 г, 0,57 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°С добавляли трет-бутиллитий (1,07 мл, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 30 мин. При -78°С по каплям добавляли 4-хлор-2-фтор-1-нитробензол (0,10 г, 0,57 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем реакцию останавливали рассолом (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc

20 (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 40% EtOAc в гексанах) и получали искомое

25 соединение (0,18 г, 63%) в виде желтого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,55-1,60 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 2,93 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,47 (d, J 16,63 Гц, 1H), 6,85 (dd, J 9,29, 1,96 Гц, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,21 (t, J 7,83 Гц, 1H), 7,42 (t, J 7,09 Гц, 1H), 8,21 (d, J 8,80 Гц, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,38 (br s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 506,00 МН⁺, 3,81 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 80

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-5-хлоранилино)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

5 Получали из промежуточного продукта 79 с использованием общей методики 1b. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,57 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,91 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,49 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,82 (br s, 2H), 5,43 (br s, 1H), 6,60 (t, J 7,34 Гц, 1H), 6,68 (t, J 7,83 Гц, 1H), 6,76 (d, J 8,31 Гц, 1H), 6,93 (t, J 7,58 Гц, 1H), 7,03 (d, J 8,31 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 10,34 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 81

10 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-хлор-2-метилбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 80 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 500,00 MN^+ , 3,38 мин.

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 82

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-хлор-4-метокси-2-нитроанилино)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из 5-хлор-1-фтор-4-метокси-2-нитробензола и промежуточного продукта 33 с использованием общей методики 6. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 536,00 MN^+ , 3,75 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 83

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-5-хлор-4-метоксианилино)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

25 Получали из промежуточного продукта 82 с использованием общей методики 1b. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,60 (s, 9H), 1,80 (s, 3H), 2,90 (d, J 16,2 Гц, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,48 (d, J 16,3 Гц, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,44-6,54 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 10,33 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 506,00 MN^+ , 3,45 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 84

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-[3-(6-хлор-5-метокси-2-метилбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

5 Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 83 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 530,00 МН⁺, 3,26 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 85

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[3-хлор-6-нитро-2-(трифторметил)анилино]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

10 Получали из промежуточного продукта 63 и промежуточного продукта 33 с использованием общей методики 6. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 574,00 МН⁺, 3,68 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 86

15 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-амино-3-хлор-2-(трифторметил)анилино]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 85 с использованием общей методики 1b. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 544,00 МН⁺, 3,77 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 87

20 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-хлор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 86 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 568,00 МН⁺, 3,60 мин.

25 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 88 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 7)

трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[6-хлор-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 80 (0,20 г, 0,42 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли (дихлорметилен)диметиламмонийхлорид (0,14 г, 0,84 ммоль).

30 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем разбавляли с помощью Н₂О (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл). Органический слой промывали с помощью Н₂О (50 мл) и рассолом

(50 мл), затем отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 60% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,13 г, 61%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 529,00 MN^+ , 3,44 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 89

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-хлор-2-нитроанилино)-2,4-дифторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из 4-хлор-2-фтор-1-нитробензола и промежуточного продукта 42 с использованием общей методики 6. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,56 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 2,91 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,42 (d, J 16,0 Гц, 1H), 6,63 (d, J 2,00 Гц, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,05 (d, J 8,80 Гц, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 8,19 (d, J 8,80 Гц, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,37 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 524,00 MN^+ , 3,76 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 90

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-5-хлоранилино)-2,4-дифторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 89 с использованием общей методики 1b. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,57 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 2,88 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,41 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,71 (br s, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,72 (d, J 8,80 Гц, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 10,33 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 494,00 MN^+ , 3,46 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 91

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-хлор-2-метилбензимидазол-1-ил)-2,4-дифторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 90 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 518,00 MN^+ , 3,19 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 92

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{2-фтор-3-[3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)анилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

5 Получали из 1,3-дифтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола и промежуточного продукта 33 с использованием общей методики 6. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,43 (s, 9H), 1,64 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,16 (d, J 16,8 Гц, 1H), 3,28 (d, J 16,8 Гц, 1H), 6,66 (t, J 7,20 Гц, 1H), 6,74 (t, J 8,00 Гц, 1H), 6,99 (t, J 8,00 Гц, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 8,30-8,34 (m, 2H), 10,11 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 10 558,00 МН⁺, 3,58 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 93

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-амино-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

15 Получали из промежуточного продукта 92 с использованием общей методики 5. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,43 (s, 9H), 1,68 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,16 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 5,10 (br s, 2H), 6,08 (t, J 7,20 Гц, 1H), 6,41 (t, J 7,20 Гц, 1H), 6,85 (t, J 7,20 Гц, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 528,00 МН⁺, 3,52 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 94

20 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{2-фтор-3-[6-фтор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 93 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 552,00 МН⁺, 3,43 25 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 95

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-(диметиламино)-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

30 Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 93 с использованием общей методики 7. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 581,00 МН⁺, 3,55 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 96

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{2-фтор-3-[3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)анилино]фенил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

5 Получали из 1,3-дифтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола и промежуточного продукта 45 с использованием общей методики 6. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,50 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 2,87 (d, J 16,8 Гц, 1H), 3,29 (d, J 16,4 Гц, 1H), 6,84-6,88 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 4H), 8,05 (s, 1H), 8,26-8,30 (m, 1H), 9,90 (br s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 544,00 MN^+ , 3,28 мин.

10 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 97

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-амино-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]-2-фторфенил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

15 Получали из промежуточного продукта 96 с использованием общей методики 5. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,48 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 2,87 (d, J 16,8 Гц, 1H), 3,36 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,91 (br s, 2H), 5,30 (s, 1H), 6,31 (t, J 8,40 Гц, 1H), 6,66 (t, J 7,20 Гц, 1H), 6,57-6,61 (m, 1H), 6,88-7,02 (m, 3H), 9,92 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 514,00 MN^+ , 3,19 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 98

20 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{2-фтор-3-[6-фтор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 97 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 538,00 MN^+ , 3,06 мин.

25 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 99

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{2-фтор-3-[6-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-3H-бензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

30 К раствору промежуточного продукта 93 (0,30 г, 0,56 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0°C добавляли трифосген (0,16 г, 0,56 ммоль) и триэтиламин (0,14 мл, 1,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакцию останавливали с помощью H_2O (30 мл) и смесь

экстрагировали с помощью ДХМ (3×30 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (30 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 50% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,24 г, 76%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 554,00 МН⁺, 2,62 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 100

10 трет-Бутил-N-{2-[трет-бутил(диметил)силилокси]этилкарбамотиоил}карбамат

К раствору тиомочевины (1,20 г, 15,7 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0°С добавляли NaN (1,70 г, 70,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при 0°С добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (7,56 г, 34,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15 комнатной температуре в течение 8 ч, затем при 0°С добавляли NaN (0,64 г, 26,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, затем добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (5,09 г, 24,2 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, затем добавляли 2-[трет-бутил(диметил)силилокси]этан-1-амин (4,24 г, 24,2 ммоль). Реакционную 20 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем реакцию останавливали охлажденной льдом водой (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (50 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме.

Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии 25 (диоксид кремния, 100-200 меш, 20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (6,20 г, 78%) в виде почти белого полужидкого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 0,04 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,73 (t, J 4,8 Гц, 2H), 10,08 (s, 1H), 10,66 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 101

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторфенил]-1-{2-[трет-бутил(диметил)силилокси]этил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

5 К раствору промежуточного продукта 100 (6,20 г, 18,6 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли промежуточный продукт 31 (6,70 г, 18,6 ммоль) и EDCI (5,33 г, 27,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли ДИПЭА (4,80 г, 37,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем реакцию останавливали водой (100 мл) и
10 смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органический слой отделяли, промывали холодной водой (3×100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (5,37 г, 46%) в
15 виде бесцветного полужидкого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 0,03 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,66 (s, 3H), 3,15-3,28 (m, 2H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 5H), 7,66-7,72 (m, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,28 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 629,00 мн⁺, 4,38 мин.

20 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 102

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-(3-амино-2-фторфенил)-1-{2-[трет-бутил(диметил)силилокси]этил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

25 К раствору промежуточного продукта 101 (5,30 г, 8,43 ммоль) в MeOH (200 мл) при 0°C добавляли Pd/C (2,00 г). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода при комнатной температуре в течение 2 ч, затем фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH (3×25 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 30% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (1,20 г, 29%) в виде бесцветной
30 жидкости. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 0,04 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,86 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,36 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 6,54 (t, J 8,0 Гц, 1H), 6,74 (t, J 8,0 Гц, 1H),

6,88 (t, J 8,0 Гц, 1H), 10,26 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 495,00 МН⁺, 4,11 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 103

трет-Бутил-N-(этилкарбамотиоил)карбамат

5 При перемешивании при 0°C к суспензии NaN (3,80 г, 95,4 ммоль) в ДМФ (30 мл) по каплям добавляли трет-бутилкарбамат (10,0 г, 85,4 ммоль) и раствор изотиоцианатоэтана (7,40 мл, 85,4 ммоль) в ДМФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 10% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение в виде почти белого твердого
10 вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,33 (t, J 7,2 Гц, 3H), 1,50 (s, 9H), 3,68 (q, J 7,2 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 9,64 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 104

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-(3-амино-2-фторфенил)-1-этил-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

20 Получали из промежуточного продукта 31 и промежуточного продукта 103 по экспериментальной методике, использованной для получения промежуточного продукта 33. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,00 (t, J 6,8 Гц, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,84 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,38 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,78 (br s, 2H), 3,82-4,01 (m, 2H), 6,52 (t, J 7,6 Гц, 1H), 6,74 (t, J 8,0 Гц, 1H), 6,88 (t, J 8,0 Гц, 1H),
25 10,28 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 365,00 МН⁺, 3,17 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 105

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-(3-амино-4-фторфенил)-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

30 Получали из 1-(4-фтор-3-нитрофенил)этанона по экспериментальной методике, использованной для получения промежуточного продукта 33. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 1,45 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,03 (d, J 15,6 Гц, 1H), 3,12

(d, J 15,6 Гц, 1H), 5,22 (br s, 2H), 6,44-6,77 (m, 1H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 9,98 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 351,00 МН⁺, 3,12 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 106

2-Бром-1,3,5-трифтор-4-нитробензол

5 К раствору 2-бром-1,3,5-трифторбензола (15,0 г, 71,4 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (60 мл) при 0°C в течение 30 мин по каплям добавляли концентрированную HNO₃ (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем реакцию останавливали водой (160 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, 10 промывали с помощью H₂O (200 мл) и рассолом (200 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 15% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (16,5 г, 91%) в виде желтого масла. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 6,99-7,05 (m, 1H).

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 107

1-(2,4,6-Трифтор-3-нитрофенил)этанон

Получали из промежуточного продукта 106 с использованием условий проведения реакции, описанных для получения промежуточного продукта 26. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 2,62 (s, 3H), 6,94-6,99 (m, 1H).

20 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 108

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-(3-амино-2,4,6-трифторфенил)-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 107 с использованием условий проведения реакции, описанных для получения промежуточного продукта 33. δ_H 25 (400 МГц, CDCl₃) 1,53 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 2,83 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,53 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,61 (s, 2H), 6,61-6,67 (m, 1H), 10,42 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 387,00 МН⁺, 3,21 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 109

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-1-{2-[трет-бутил(диметил)силилокси]этил}-4-{2-фтор-3-[3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)анилино]фенил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

- 5 Получали из 1,3-дифтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола и промежуточного продукта 102 с использованием общей методики 6. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 0,03 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 2,89 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,36 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 6,86 (t, J 8,0 Гц, 1H), 6,91-7,02 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,27-8,31 (m, 1H), 10,32 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 702,00 MN^+ , 4,37 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 110

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-амино-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]-2-фторфенил}-1-{2-[трет-бутил(диметил)силилокси]этил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

- 15 Получали из промежуточного продукта 109 с использованием общей методики 5. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 672,00 MN^+ , 4,28 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 111

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-1-{2-[трет-бутил(диметил)силилокси]этил}-4-{2-фтор-3-[6-фтор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

- 20 Получали из промежуточного продукта 110 с использованием общей методики 1с. δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6 , смесь атропоизомеров) 0,03 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,69 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,22 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,36-3,42 (m, 3H), 3,76-3,86 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,99-8,02 (m, 1H), 10,19 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 112

трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-1-{2-[трет-бутил(диметил)силилокси]этил}-4-[3-(5-хлор-2-нитроанилино)-2-фторфенил]-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

- 30 Получали из 4-хлор-2-фтор-1-нитробензола и промежуточного продукта 102 с использованием общей методики 6. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 0,01 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,92 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,41 (d, J 16,4 Гц, 1H),

3,58-3,68 (m, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 6,82-6,85 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,20 (t, J 8,0 Гц, 1H), 7,41 (t, J 7,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J 8,8 Гц, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,34 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 650 МН⁺, 4,50 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 113

5 трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-[3-(2-амино-5-хлоранилино)-2-фторфенил]-1-{2-[трет-бутил-(диметил)силилокси]этил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 112 с использованием общей методики 1b. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 0,03 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 1,80 (s, 3H), 2,90 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,41 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,95-3,40 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 5,42 (br s, 1H), 5,31 (s, 1H), 6,61-6,71 (m, 2H), 6,75 (t, J 8,4 Гц, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,14 (d, J 2,4 Гц, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 10,30 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 620,00 МН⁺, 4,55 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 114

15 трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-1-{2-[трет-бутил(диметил)силилокси]этил}-4-{3-[6-хлор-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 113 и (дихлорметилен)диметиламмонийхлорида с использованием общей методики 7. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 673,00 МН⁺, 4,43 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 115

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-[3-(5-хлор-2-нитроанилино)-2,4,6-трифторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из смеси 4-хлор-2-фтор-1-нитробензола и промежуточного продукта 108 с использованием общей методики 6. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 1,55 (s, 9H), 1,86 (s, 3H), 2,89 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,56 (d, J 16,4 Гц, 1H), 6,52 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 8,19 (d, J 9,2 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,53 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 542,00 МН⁺, 95,3 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 116

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-5-хлоранилино)-2,4,6-трифторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 115 с использованием общей методики 1b. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,53 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 2,87 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,56 (d, J 16,4 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 6,52 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,70 (d, J 8,4 Гц, 1H), 6,76-6,86 (m, 2H), 10,49 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 512,00 MN^+ , 3,41 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 117

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-хлор-2-метилбензимидазол-1-ил)-2,4,6-трифторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 116 с использованием общей методики 1c. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 536,00 MN^+ , 3,34 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 118

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{2-фтор-3-[6-фтор-2-метокси-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 99 (0,24 г, 0,43 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли триметилоксонийтетрафторборат (0,09 г, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакцию останавливали раствором KHSO_3 (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (50 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.

Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 50% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,09 г, 37%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 568,00 MN^+ , 3,58 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 119

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-хлор-2-нитроанилино)-2-фторфенил]-1-этил-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из смеси 4-хлор-2-фтор-1-нитробензола и промежуточного
5 продукта 104 с использованием общей методики 6. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,03 (t, J 6,85 Гц, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,91 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,42 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 6,84 (dd, J 8,80, 1,96 Гц, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,21 (t, J 8,07 Гц, 1H), 7,41 (t, J 7,09 Гц, 1H), 8,20 (d, J 8,80 Гц, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,37 (br s, 1H).

10 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 120

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-5-хлоранилино)-2-фторфенил]-1-этил-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 119 с использованием общей
методики 1b. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,01 (t, J 6,85 Гц, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,79 (s,
15 3H), 2,87 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,42 (d, J 16,14 Гц, 1H), 3,85-4,03 (m, 2H), 5,42 (d, J 2,93 Гц, 1H), 6,59 (t, J 7,58 Гц, 1H), 6,67 (t, J 7,58 Гц, 1H), 6,74 (d, J 8,80 Гц, 1H), 6,92 (t, J 8,07 Гц, 1H), 7,01 (dd, J 8,56, 2,20 Гц, 1H), 7,12 (d, J 2,45 Гц, 1H), 10,31 (br s, 1H) (сигнал NH_2 отсутствует). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 490,00 MN^+ , 3,83 мин.

20 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 121

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-хлор-2-метилбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-1-этил-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 120 с использованием общей
методики 1c. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 514,00 MN^+ , 3,53 мин.

25 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 122

2-(Дифторметокси)-1,3-дифторбензол

К раствору 2,6-дифторфенола (1,00 г, 7,69 ммоль) в ДМФ (15 мл) и H_2O (2
мл) добавляли хлордифторацетат натрия (2,33 г, 15,3 ммоль) и K_2CO_3 (1,27 г,
9,22 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин, затем
30 нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной
температуры, разбавляли с помощью HCl (10 мл) и H_2O (10 мл), затем
перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Остаток

экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,60 г неочищенное) в виде бесцветной жидкости. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 6,58 (s, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 123

2-(Дифторметокси)-1,3-дифтор-4-нитробензол

При -10°C к концентрированной H₂SO₄ (2 мл) по каплям добавляли концентрированную HNO₃ (2 мл), затем при -10°C по каплям добавляли промежуточный продукт 122 (0,20 г, 1,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин, затем выливали на лед и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 2% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,13 г, 54%) в виде желтой жидкости. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 6,67 (s, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 8,05-8,11 (m, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 124

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-(дифторметокси)-3-фтор-6-нитроанилино]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 123 и промежуточного продукта 33 с использованием общей методики 6. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,55 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 2,89 (d, J 16,8 Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,43 (d, J 16,4 Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,83 (t, J 9,2 Гц, 1H), 6,97-7,10 (m, 3H), 8,18-8,21 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,35 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 556,00 МН⁺, 3,53 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 125

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-амино-2-(дифторметокси)-3-фторанилино]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 124 с использованием общей методики 5. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 526,00 МН⁺, 3,37 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 126

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[7-(дифторметокси)-6-фтор-2-метилбензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

5 Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 125 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 550,00 МН⁺, 3,31 мин и 550,00 МН⁺, 3,35 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 127

2-(Дифторметил)-1,3-дифтор-4-нитробензол

10 При 0°С к концентрированной H₂SO₄ (10 мл) по каплям добавляли концентрированную HNO₃ (10 мл), затем при 0°С по каплям добавляли 2-(дифторметил)-1,3-дифторбензол (1,20 г, 7,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакцию останавливали охлажденной льдом водой (150 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 15% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,95 г, 64%) в виде
15 бесцветного масла. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 6,98 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 8,24-8,30 (m, 1H).
20

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 128

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-(дифторметил)-3-фтор-6-нитроанилино]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

25 Получали из смеси промежуточного продукта 127 и промежуточного продукта 33 с использованием общей методики 6. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,58 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,93 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,46 (d, J 16,4 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,30-8,33 (m, 1H), 10,37 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 540,00 МН⁺, 3,49 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 129

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-амино-2-(дифторметил)-3-фторанилино]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 128 с использованием общей методики 5. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,57 (s, 9H), 1,76 (s, 3H), 2,86 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,42 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,79 (br s, 2H), 5,86 (br s, 1H), 6,37 (t, J 8,0 Гц, 1H), 6,51 (t, J 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, J 7,2 Гц, 1H), 6,73-6,86 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 2H), 10,35 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 510,00 MN^+ , 3,37 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 130

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[7-(дифторметил)-6-фтор-2-метилбензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 129 с использованием общей методики 1с. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 534,00 MN^+ , 3,25 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 131

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{2-фтор-3-[6-фтор-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 168 (0,40 г, 0,74 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C добавляли н-бутиллитий (1,31 мл, 2,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем при -78°C добавляли ацетон (0,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 4 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (2×20 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, и получали искомое соединение (0,55 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без обработки и без дополнительной очистки. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 596,00 MN^+ , 3,40 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 132 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 8)

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-хлор-2-(метиламино)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 80 (0,30 г, 0,63 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли метилизотиоцианат (0,13 г, 1,87 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 16 ч, затем добавляли EDCI (0,11 г, 0,63 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, затем реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (20 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, EtOAc) и получали искомое соединение (0,23 г, 74%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 515,00 мн⁺, 3,32 и 3,36 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 133 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 9)

2-Хлор-4-фтор-5-нитробензонитрил

К раствору 2-хлор-4-фторбензонитрила (0,50 г, 3,22 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (5 мл) при 0°C добавляли KNO₃ (0,65 г, 6,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выливали в охлажденную льдом воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 10% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,35 г, 54%) в виде желтой жидкости. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 8,29 (d, J 10,8 Гц, 1H), 8,96 (d, J 8,00 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 134

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-[3-(5-хлор-4-циано-2-нитроанилино)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из смеси промежуточного продукта 133 и промежуточного продукта 33 с использованием общей методики 6. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,57 (s, 9H), 1,82 (s, 3H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 6,51 (d, J 7,2 Гц, 1H), 6,74 (d, J 8,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,39 (d,

J 6,8 Гц, 1H), 9,69 (m, 1H), 10,39 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 531,00 МН⁺, 3,59 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 135

5 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-5-хлор-4-цианоанилино)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

10 Получали из промежуточного продукта 134 с использованием общей методики 1b. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 1,57 (s, 9H), 1,80 (s, 3H), 2,91 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,46 (d, J 16,4 Гц, 1H), 3,77 (br s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 10,35 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 501,00 МН⁺, 3,43 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 136

15 трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[6-хлор-5-циано-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден] карбамат
Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 135 и (дихлорметилен)диметиламмонийхлорида с использованием общей методики 7. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 454,00 [M+H-BOC]⁺, 3,38 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 137

20 5-Хлор-3-фтор-2-нитробензонитрил
Получали из 3-хлор-5-фторбензонитрила с использованием общей методики 9. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 242,00 [M+H+CH₃CN]⁺, 2,31 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 138

25 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-хлор-3-циано-2-нитроанилино)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат
Получали из смеси промежуточного продукта 137 и промежуточного продукта 33 с использованием общей методики 6. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 531,00 МН⁺, 3,55 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 139

30 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-5-хлор-3-цианоанилино)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат
Получали из промежуточного продукта 138 с использованием общей методики 5. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 501,00 МН⁺, 3,58 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 140

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-3-цианоанилино)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

5 Получали из промежуточного продукта 138 с использованием общей методики 5. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 467,00 МН⁺, 3,37 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 141

трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

10 Получали из промежуточного продукта 139 и (дихлорметилен)диметиламмонийхлорида с использованием общей методики 7. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 554,00 МН⁺, 3,60 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 142

15 трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[4-циано-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 140 и (дихлорметилен)диметиламмонийхлорида с использованием общей методики 7. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 520,00 МН⁺, 3,34 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 143

20 трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{2-фтор-3-[6-фтор-2-(метиламино)-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

25 Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 93 с использованием общей методики 8. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 567,00 МН⁺, 3,28 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 144 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 10)

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-хлор-2-оксо-3H-бензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

30 К раствору промежуточного продукта 80 (0,50 г, 1,05 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°С добавляли триэтиламин (0,43 г, 3,15 ммоль) и трифосген (0,31 г, 1,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Органический слой отделяли,

сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 50% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,37 г, 70%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 502,00 MN^+ , 3,15 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 145 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 11)

(6S)-6-[3-(2,6-Дихлорбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

При перемешивании раствор промежуточного продукта 144 (0,25 г, 0,49 ммоль) в POCl_3 (10 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,30 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 420,00 MN^+ , 2,76 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 146

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-хлор-2-оксо-3H-бензимидазол-1-ил)-2,4-дифторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 90 с использованием общей методики 10. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 520,00 MN^+ , 3,19 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 147

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-хлор-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-2,4-дифторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 90 и (дихлорметилен)диметиламмонийхлорида с использованием общей методики 7. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 547,00 MN^+ , 3,49 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 148

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[3-хлор-6-нитро-2-(трифторметил)анилино]-2,4-дифторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из смеси промежуточного продукта 42 и промежуточного продукта 63 с использованием общей методики 6. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,55 (s,

9H), 1,73 (s, 3H), 2,85 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,39 (d, J 16,0 Гц, 1H), 6,43-6,49 (m, 1H), 6,76 (t, J 8,8 Гц, 1H), 6,90 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J 8,0 Гц, 1H), 8,02 (br s, 1H), 10,30 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 592,00 МН⁺, 3,18 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 149

5 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-амино-3-хлор-2-(трифторметил)анилино]-2,4-дифторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из промежуточного продукта 148 с использованием общей методики 1b. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 562,00 МН⁺, 3,57 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 150

10 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-3Н-бензимидазол-1-ил]-2,4-дифторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 149 с использованием общей методики 10. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 588,00 МН⁺, 2,43 мин.

15

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 151

трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[2-(бензиламино)-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

20

К раствору промежуточного продукта 93 (0,50 г, 0,94 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли бензилизотиоцианат (0,42 г, 2,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч, затем добавляли EDCI (0,36 г, 1,89 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (20 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 50% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,20 г, 33%, смесь атропоизомеров) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 643,00 МН⁺, 3,46 мин.

30

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 152 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 12)

трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[2-циклобутил-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

- 5 К раствору промежуточного продукта 93 (0,20 г, 0,37 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли ацетат меди(II) (0,13 г, 0,75 ммоль) и циклобутанкарбальдегид (0,16 г, 1,89 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл),
10 затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 50% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,15 г, 67%, смесь атропоизомеров) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 592,00 МН⁺, 3,75 мин.

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 153

трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{3-(6-хлор-2-циклобутилбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден}карбамат

- Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 80 с использованием общей методики 12. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 540,00 МН⁺, 3,67
20 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 154

трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[2-циклопропил-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

- 25 К раствору промежуточного продукта 93 (0,10 г, 0,18 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли ацетат меди(II) (0,07 г, 0,37 ммоль) и циклопропанкарбальдегид (0,07 г, 0,94 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Органический слой отделяли и
30 промывали рассолом (10 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 50% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,10 г, 91%, смесь атропоизомеров) в

виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 578,00 МН⁺, 3,67 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 155

5 (6S)-6-{3-[2-Хлор-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 99 с использованием общей методики 11. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 472,00 МН⁺, 2,84 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 156

10 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{4-фтор-3-[3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)анилино]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

15 Получали из смеси промежуточного продукта 105 и 1,3-дифтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола с использованием общей методики 6. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 558,00 МН⁺, 3,53 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 157

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-амино-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]-4-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

20 Получали из промежуточного продукта 156 с использованием общей методики 5. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 528,00 МН⁺, 3,41 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 158

трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[2-(диметиламино)-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-4-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

25 Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 157 и (дихлорметилен)диметиламмонийхлорида с использованием общей методики 7. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 581,00 МН⁺, 3,51 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 159

30 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-[3-(5-хлор-2-нитроанилино)-4-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали из смеси промежуточного продукта 105 и 4-хлор-2-фтор-1-нитробензола с использованием общей методики 6. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 1,42

(s, 9H), 1,63 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,11 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,31 (d, J 16,0 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,94 (dd, J 2,00, 9,2 Гц, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 8,16 (d, J 9,2 Гц, 1H), 9,42 (s, 1H) 9,97 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 506,00 МН⁺, 3,77 мин.

5 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 160

трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-5-хлоранилино)-4-фторфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден}карбамат

Получали из промежуточного продукта 159 с использованием общей методики 1b. δ_{H} (400 МГц, ДМСО-d₆) 1,40 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,02 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,11 (d, J 16,0 Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,65-6,73 (m, 3H), 6,81 (d, J 8,8 Гц, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 9,89 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 476,00 МН⁺, 3,46 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 161

15 трет-Бутил-(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[6-хлор-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-4-фторфенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 160 и (дихлорметилен)диметиламмонийхлорида с использованием общей методики 7. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 529,00 МН⁺, 3,42 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 162

20 1-(2-Хлор-3-нитрофенил)этанон

Получали из 1-бром-2-хлор-3-нитробензола с использованием условий проведения реакции, описанных для получения промежуточного продукта 26. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 2,62 (s, 3H), 7,70 (t, J 8,0 Гц, 1H), 7,98 (dd, J 1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,15 (dd, J 1,6, 8,0 Гц, 1H).

25 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 163

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-(3-амино-2-хлорфенил)-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

30 Получали из промежуточного продукта 162 с использованием условий проведения реакции, описанных для получения промежуточного продукта 33. δ_{H} (400 МГц, ДМСО-d₆) 1,55 (s, 9H), 1,87 (s, 3H), 2,83 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,76 (d, J 16,8 Гц, 1H), 4,20 (br s, 2H), 6,69 (d, J 8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J 8,0 Гц, 1H),

7,03 (t, J 8,0 Гц, 1H), 10,47 (s, 1H). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 367,00 МН⁺, 3,18 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 164

5 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[2-хлор-3-(5-хлор-2-нитроанилино)фенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 163 и 4-хлор-2-фтор-1-нитробензола с использованием общей методики 6.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 165

10 трет-Бутил-(NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-амино-5-хлоранилино)-2-хлорфенил]-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден} карбамат

Получали из промежуточного продукта 164 с использованием общей методики 1b. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 492,00 МН⁺, 2,2 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 166

15 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{2-хлор-3-[6-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 165 и 1-(дихлорметилен)пирролидинийхлорида с использованием общей методики 7. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 571,00 МН⁺, 2,16 мин.

20 **ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 167**

трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-1-{2-[трет-бутил(диметил)силилокси]этил}-4-{3-[6-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

25 Получали в виде смеси атропоизомеров из промежуточного продукта 113 и 1-(дихлорметилен)пирролидинийхлорида с использованием общей методики 7. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 699,00 МН⁺, 2,60 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 168

30 трет-Бутил-(NE)-N-[(4S)-4-{2-фтор-3-[6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-2-илиден]карбамат

К раствору промежуточного продукта 93 (0,45 г, 0,85 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли ацетат меди(II) (0,30 г, 1,70 ммоль) и HCHO (0,06 мл, 1,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч, затем концентрировали в

вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 30-50% EtOAc в гексанах) и получали искомое
5 соединение (0,40 г, 88%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 538,00 МН⁺, 3,46 мин.

ПРИМЕР 1 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 3)

1-{3-[(4S)-2-Имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-
2-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил

10 К раствору промежуточного продукта 14 (0,10 г, 0,21 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0°C добавляли ТФК (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток промывали диэтиловым эфиром (100 мл), затем лиофилизировали и сушили в вакууме и получали соль искомого соединения с ТФК (0,07 г, 95%) в
15 виде коричневого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 1,68 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,22 (d, J 16,7 Гц, 1H), 3,50 (d, J 16,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,56-7,66 (m, 4H), 7,71 (d, J 7,6 Гц, 1H), 8,22 (br s, 1H), 10,45 (br s, 1H). ЖХМС (методика 1, ЭР+) 373 МН⁺, 0,64 мин.

ПРИМЕР 2

20 1-{3-[(4S)-2-Имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-
N,N,2-триметил-1Н-бензимидазол-4-карбоксамид

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 7 и промежуточного продукта 23 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c, затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 419 МН⁺,
25 0,59 мин.

ПРИМЕР 3

1-{3-[(4S)-2-Имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-
2-метил-1Н-бензимидазол-4-карбонитрил

Получали в виде соли с ТФК из 3-фтор-2-нитробензонитрила и
30 промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c, затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 373 МН⁺, 0,65 мин.

ПРИМЕР 4

1- $\{3-[(4S)-2\text{-Имино-}1,4\text{-диметил-}6\text{-оксогексагидропиримидин-}4\text{-ил}]фенил\}$ -
2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота

Получали в виде соли с ТФК из 3-фтор-4-нитробензойной кислоты и
5 промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c,
затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 392 МН⁺,
0,43 мин.

ПРИМЕР 5

1- $\{3-[(4S)-2\text{-Имино-}1,4\text{-диметил-}6\text{-оксогексагидропиримидин-}4\text{-ил}]фенил\}$ -
10 N,N,2-триметил-1Н-бензимидазол-7-карбоксамид

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 7 и
промежуточного продукта 24 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c,
затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 419 МН⁺,
0,55 мин.

15 ПРИМЕР 6

1- $\{3-[(4S)-2\text{-Имино-}1,4\text{-диметил-}6\text{-оксогексагидропиримидин-}4\text{-ил}]фенил\}$ -
N,N,2-триметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамид

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 7 и
промежуточного продукта 25 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c,
20 затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 419 МН⁺,
0,58 мин.

ПРИМЕР 7

(6S)-2-Имино-3,6-диметил-6- $\{3-[2\text{-метил-}6\text{-(}1\text{-метил-}1\text{Н-пиразол-}4\text{-ил)-}1\text{Н-}$
бензимидазол-1-ил}]фенил}тетрагидропиримидин-4(1Н)-он

25 Соединение примера 8 (113 мг, 0,26 ммоль), (XPhos) -
палладий(II)фенетиламинхлорид (10,0 мг, 0,013 ммоль), трет-бутоксид калия (45
мг, 0,39 ммоль), 2-метилтетрагидрофуран (5 мл) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-
1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (68 мг, 0,32 ммоль) помещали в
круглодонную колбу и реакционную смесь дегазировали. Реакционную смесь
30 перемешивали в атмосфере азота при нагревании при 65°C в течение ночи, затем
нагревали при 80°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50
мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл), затем сушили над Na₂SO₄.
Растворитель удаляли в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с

помощью Biotage Isolera 4 (SNAP C18, 12 г КР) при элюировании в градиентном режиме с помощью 0-50% ацетонитрила (содержащего 0,1% муравьиной кислоты) в водном растворе уксусной кислоты (10 мМ) и получали искомое соединение (39 мг, 34%). δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 8,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, J 0,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J 1,5 Гц, 1H), 7,67-7,55 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,07 (d, J 8,4 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,05 (d, J 16,0 Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). ЖХМС (методика 1, ЭР+) 428 МН⁺, 1,45 мин.

ПРИМЕР 8

(6S)-6-[3-(6-Бром-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 20 в соответствии с общей методикой 1с, затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 427 МН⁺, 1,24 мин.

ПРИМЕР 9

(6S)-6-[3-(6-Хлор-2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Пропионовую кислоту (2 мл) добавляли к промежуточному продукту 16 (150 мг, 0,3275 ммоль). Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением при 150°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли путем выпаривания. Неочищенное вещество растворяли в EtOAc, затем раствор нейтрализовывали 2М водным раствором NaOH. Органический слой сушили над сульфатом натрия, затем растворитель выпаривали. Полученное масло очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и получали искомое соединение (3 мг, 2%) в виде палевого лиофилизированного твердого вещества. δ_{H} (300 МГц, ДМСО- d_6) 8,30 (s, 1H), 7,73-7,51 (m, 4H), 7,42 (dt, J 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (dd, J 8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J 1,9 Гц, 1H), 2,86 (d, J 16,0 Гц, 1H), 2,72 (q, J 7,5 Гц, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,21 (t, J 7,5 Гц, 3H). ЖХМС (методика 1, ЭР+) 396 МН⁺, 0,74 мин.

ПРИМЕР 10

1-{3-[(4S)-2-Имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-
2-метил-1Н-бензимидазол-7-карбонитрил

Получали в виде соли с ТФК из 2-фтор-3-нитробензонитрила и
5 промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1а, 1b и 1с,
затем в соответствии с общей методикой 3. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,65 (s, 3H),
2,35 (s, 3H), 3,05 (d, J 4,9 Гц, 3H), 3,20 (d, J 16,6 Гц, 1H), 3,55 (dd, J 16,6, 7,34 Гц,
1H), 7,39 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,58-7,72 (m, 5H), 8,02 (d, J 8,31 Гц, 1H), 10,41-10,52
(m, 1H). ЖХМС (методика 1, ЭР+) 373 МН⁺, 0,61 мин.

10 ПРИМЕР 11

(6S)-2-Имино-3,6-диметил-6-{3-[2-метил-4-(трифторметил)-1Н-
бензимидазол-1-ил]фенил}тетрагидропиримидин-4(1Н)-он

Получали в виде соли с ТФК из 1-фтор-2-нитро-3-(трифторметил)бензола и
15 промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1а, 1b и 1с,
затем в соответствии с общей методикой 3. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,68 (s, 3H),
2,47 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,23 (d, J 16,1 Гц, 1H), 3,50 (d, J 16,6 Гц, 1H), 7,32-7,40
(m, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,69-7,77 (m, 1H), 10,47 (s, 1H). ЖХМС
(методика 1, ЭР+) 416 МН⁺, 0,78 мин.

ПРИМЕР 12

20 (6S)-2-Имино-3,6-диметил-6-{3-[2-метил-6-(метилсульфонил)-1Н-
бензимидазол-1-ил]фенил}тетрагидропиримидин-4(1Н)-он

Получали в виде соли с ТФК из 2-фтор-4-(метилсульфонил)-1-нитробензола
и промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1а, 1b и 1с,
затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 426 МН⁺,
25 0,60 мин.

ПРИМЕР 13

(6S)-6-[3-(2,5-Диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)фенил]-2-имино-
3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1Н)-он

Получали в виде соли с ТФК из 2-фтор-6-метил-3-нитропиридина и
30 промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1а, 1b и 1с,
затем в соответствии с общей методикой 7. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 363 МН⁺,
1,07 мин.

ПРИМЕР 14

(6S)-2-Имино-3,6-диметил-6-{3-[2-метил-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]фенил}тетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с ТФК из 1-фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензола и промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c, затем в соответствии с общей методикой 3. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,68 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,23 (d, J 16,1 Гц, 1H), 3,51 (d, J 16,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,55 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,69-7,77 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 10,70 (br s, 1H) (сигналы 3H объединены с пиком растворителя). ЖХМС (методика 1, ЭР+) 416 МН⁺, 1,30 мин.

ПРИМЕР 15

(6S)-2-Имино-3,6-диметил-6-{3-[2-метил-7-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]фенил}тетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с ТФК из 2-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола и промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c, затем в соответствии с общей методикой 3. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,63 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,20 (d, J 16,1 Гц, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 7,41 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J 6,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J 6,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J 7,3 Гц, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,99 (d, J 7,8 Гц, 1H), 10,53-10,64 (m, 1H). ЖХМС (методика 1, ЭР+) 416 МН⁺, 1,34 мин.

ПРИМЕР 16

(6S)-6-[3-(6-Хлор-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 18 в соответствии с общей методикой 1c, затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 384 МН⁺, 0,65 мин.

ПРИМЕР 17

(6S)-6-{3-[6-Хлор-2-(гидроксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]фенил}-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Гликолевую кислоту (199 мг, 2,62 ммоль) добавляли к промежуточному продукту 16 (150 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением при 150°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли путем

выпаривания. Неочищенный остаток растворяли в EtOAc, затем раствор
нейтрализовывали 2М водным раствором NaOH. Органический слой отделяли и
сушили над Na₂SO₄, затем растворитель выпаривали. Полученное масло
очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и получали
5 искомое соединение (22 мг, 17%) в виде палевого лиофилизированного твердого
вещества. δ_H (300 МГц, ДМСО-d₆) 7,73 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55-7,44
(m, 2H), 7,30 (dd, J 8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,55 (s, 3H), 3,12 (d, J 16,0 Гц,
1H), 2,93 (d, J 16,0 Гц, 1H), 1,50 (s, 3H).

ПРИМЕР 18

10 (6S)-6-[3-(6-Хлор-1H-бензимидазол-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-
диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Муравьиную кислоту (1,8 мл, 41 ммоль) добавляли к промежуточному
продукту 16 (100 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали микроволновым
излучением при 180°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли путем
15 выпаривания. Неочищенный остаток растворяли в EtOAc, затем раствор
нейтрализовывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Органический слой
отделяли и сушили над Na₂SO₄, затем растворитель выпаривали. Полученное
масло очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и
получали искомое соединение (32 мг, 39%) в виде белого лиофилизированного
20 твердого вещества. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 368 МН⁺, 0,70 мин.

ПРИМЕР 19

1-{3-[(4S)-2-Имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-
N,N,2-триметил-1H-бензимидазол-6-сульфонамид

Получали в виде соли с ТФК из 3-фтор-N,N-диметил-4-нитробензол-1-
25 сульфонамида и промежуточного продукта 7 в соответствии с общими
методиками 1a, 1b и 1c, затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС
(методика 1, ЭР+) 455 МН⁺, 0,66 мин.

ПРИМЕР 20

30 (6S)-2-Имино-6-[3-(6-метокси-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)фенил]-3,6-
диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с ТФК из 2-фтор-4-метокси-1-нитробензола и
промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c,

затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 378 МН⁺, 1,19 мин.

ПРИМЕР 21 (ОБЩАЯ МЕТОДИКА 4)

5 (6S)-6-[3-(2,5-Диметилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)фенил]-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

К раствору промежуточного продукта 11 (0,20 г, 0,50 ммоль) тетрагидроксид дибора (0,14 г, 1,50 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли XPhos Pd G2 (0,003 г, 0,001 ммоль), XPhos (0,004 г, 0,01 ммоль) и ацетат калия (0,14 г, 1,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением при 80°C в течение 3 ч, затем добавляли промежуточный продукт 21 (0,11 г, 0,50 ммоль) и K₂CO₃ (0,21 г, 1,5 ммоль) в H₂O (0,7 мл). Реакционную смесь нагревали при 10 80°C в течение 12 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), затем промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄, затем 15 концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 45% EtOAc в гексанах). К полученному белому твердому веществу (0,08 г) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4М раствор HCl в 1,4-диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем 20 концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем промывки диэтиловым эфиром (80 мл) и получали гидрохлорид искомого соединения (0,06 г, 97%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 1,65 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,22 (d, J 16,4 Гц, 1H), 6,72 (d, J 6,9 Гц, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,53-7,41 (m, 4H), 8,70 (br s, 1H), 10,58 (s, 1H). ЖХМС 25 (методика 1, ЭР+) 378 МН⁺, 1,28 мин.

ПРИМЕР 22

(6S)-6-[3-(6-Хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с HCl из промежуточного продукта 11 и 30 промежуточного продукта 22 в соответствии с общей методикой 4. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 381 МН⁺, 1,22 мин.

ПРИМЕР 23

(6S)-2-Имино-3,6-диметил-6-{3-[2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}тетрагидропиримидин-4(1Н)-он

Получали из 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола и соединения примера 22 по аналогии с реакцией Судзуки, описанной в примере 21. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 428 МН⁺, 0,56 мин.

ПРИМЕР 24

6-Хлор-1-{3-[(4S)-2-имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-2-метил-1Н-индол-3-карбонитрил

В сосуде для микроволновой печи 2-(4-хлорфенил)-3-оксобутаннитрил (210 мг, 1,083 ммоль), промежуточный продукт 7 (300 мг, 0,903 ммоль) и молекулярные сита (200 мг) суспендировали в уксусной кислоте (2,5 мл).

Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением при 120°C в течение 20 мин, затем растворитель удаляли путем выпаривания. Полученное масло растворяли в ДХМ. Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли

[бис(трифторацетокси)йод]бензол (232 мг, 0,540 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния (3 г) и пропускали через 10 г диоксида кремния при элюировании с помощью 100%

ДХМ (100 мл), затем с помощью 5% MeOH/ДХМ (200 мл). Полученное почти белое твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,2% буфера ТФК) и получали соль искомого соединения с ТФК (48,5 мг, 13%) в виде

бледно-желтого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 1,75 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,07 (d, J 16,5 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,41 (d, J 16,5 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,33-

7,43 (m, 2H), 7,49-7,71 (m, 4H), 10,21 (br s, 1H), 11,58 (br s, 1H). ЖХМС (методика 1, ЭР+) 406 МН⁺, 0,82 мин.

ПРИМЕР 25

(6S)-6-[3-(5,6-Дихлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1Н)-он

Получали в виде соли с ТФК из 1,2-дихлор-4-фтор-5-нитробензола и промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c, затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 2, ЭР+) 417 МН⁺, 5,19 мин.

ПРИМЕР 26

(6S)-6-[3-(7-Хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1Н)-он

Получали в виде соли с ТФК из 1-хлор-2-фтор-3-нитробензола и промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1а, 1b и 1с, затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 2, ЭР+) 382 МН⁺, 4,52 мин.

ПРИМЕР 27

10 (6S)-6-[3-(4-Хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1Н)-он

Получали в виде соли с ТФК из 1-хлор-3-фтор-2-нитробензола и промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1а, 1b и 1с, затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 2, ЭР+) 382 МН⁺, 4,56 мин.

15 ПРИМЕР 28

(6S)-6-[3-(6-Хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1Н)-он

Получали в виде соли с ТФК из 4-хлор-2-фтор-1-нитробензола и промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1а, 1b и 1с, затем в соответствии с общей методикой 3. δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 1,69 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,27 (d, J 16,3 Гц, 1H), 3,48 (d, J 16,3 Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,56 (dd, J 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,91-7,72 (m, 4H), 8,98 (s, 1H), 11,06 (s, 1H). ЖХМС (методика 1, ЭР+) 382 МН⁺, 1,26 мин.

ПРИМЕР 29

25 1-{3-[(4S)-2-Имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонитрил

Получали в виде соли с ТФК из 3-фтор-4-нитробензонитрила и промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1а, 1b и 1с, затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 1, ЭР+) 373 МН⁺, 1,15 мин.

30

ПРИМЕР 30

(6S)-2-Имино-3,6-диметил-6-[3-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)фенил]тетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с ТФК из 1-фтор-2-нитробензола и промежуточного
5 продукта 7 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c, затем в
соответствии с общей методикой 3. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,69 (s, 3H), 2,53 (s,
3H), 3,10 (s, 3H), 3,24 (d, J 16,63 Гц, 1H), 3,48 (d, J 16,14 Гц, 1H), 7,22 (d, J 7,83
Гц, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,68 (br s, 2H),
7,76 (m, 2H), 10,66 (s, 1H). ЖХМС (методика 1, ЭР+) 348 МН⁺, 0,67 мин.

10 ПРИМЕР 31

(6S)-6-[3-(5-Хлор-1H-индазол-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-
диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Промежуточный продукт 11 (20 мг, 0,045 ммоль), 5-хлор-1H-индазол (8 мг,
0,054 ммоль) и ацетат меди(II) (15 мг, 0,081 ммоль) суспендировали в ДМФ (0,25
15 мл). Добавляли пиридин (1 мл) и реакционную смесь нагревали микроволновым
излучением при 120°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном
давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали
искомое соединение. ЖХМС (методика 2, ЭР+) 368 МН⁺, 5,33 мин.

ПРИМЕР 32

20 (6S)-6-[3-(5-Хлор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-
диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с ТФК из 4-хлор-1-фтор-2-нитробензола и
промежуточного продукта 7 в соответствии с общими методиками 1a, 1b и 1c,
затем в соответствии с общей методикой 3. ЖХМС (методика 2, ЭР+) 382 МН⁺,
25 4,74 мин.

ПРИМЕР 33

(6S)-6-[3-(1,3-Бензотиазол-2-ил)фенил]-2-имино-3,6-
диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с HCl из 2-бромбензотиазола и промежуточного
30 продукта 11 в соответствии с общей методикой 4. ЖХМС (методика 2, ЭР+) 351
МН⁺, 5,42 мин.

ПРИМЕР 34

(6S)-6-[3-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-2-имино-3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с HCl из 3-бромимидазо[1,2-а]пиридина и промежуточного продукта 11 в соответствии с общей методикой 4. ЖХМС (методика 2, ЭР+) 333 МН⁺, 3,19 мин.

ПРИМЕР 35

(6S)-2-Имино-3,6-диметил-6-[3-(хинолин-3-ил)фенил]тетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с HCl из 3-бромхинолина и промежуточного продукта 11 в соответствии с общей методикой 4. ЖХМС (методика 2, ЭР+) 345 МН⁺, 3,64 мин.

ПРИМЕР 36

(6S)-6-{3-[5-(Гидроксиметил)-2-метилбензимидазол-1-ил]фенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 50 с использованием общей методики 3. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 1,69 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 7,15 (d, J 8,11 Гц, 1H), 7,31 (d, J 8,11 Гц, 1H), 7,56-7,82 (m, 5H), 8,72 (br s, 2H), 10,41-10,55 (m, 1H) (сигналы 3H объединены с пиком растворителя). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 378,00 МН⁺ 1,51 мин.

ПРИМЕР 37

(6S)-6-{3-[5-(1-Гидроксиэтил)-2-метилбензимидазол-1-ил]фенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 55 с использованием общей методики 3. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 1,37 (d, J 5,79 Гц, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,24 (d, J 16,42 Гц, 1H), 3,49 (d, J 16,42 Гц, 1H), 4,88 (d, J 6,28 Гц, 1H), 7,13 (d, J 8,21 Гц, 1H), 7,34 (d, J 8,21 Гц, 1H), 7,50-7,80 (m, 5H), 10,48 (br s, 1H) (сигналы 5H объединены с пиком растворителя). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 392,00 МН⁺, 1,62 мин.

ПРИМЕР 38

(6S)-6-{3-[5-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-метилбензимидазол-1-ил]фенил}-
2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 59 с
использованием общей методики 3. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,44 (s, 6H), 2,39 (s,
3H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,80 (d, J 15,65 Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 5,00 (s, 1H), 6,99 (d, J
8,80 Гц, 1H), 7,30 (d, J 8,80 Гц, 1H), 7,37 (d, J 7,83 Гц, 1H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,68
(br s, 1H), 8,21 (br s, 1H) (сигналы 3H объединены с пиком растворителя). ЖХМС
(ИЭР) 406,00 МН⁺, 1,64 мин.

10 ПРИМЕР 39

(6S)-6-[3-(5-Гидрокси-2-метилбензимидазол-1-ил)фенил]-2-имино-3,6-
диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 62 с
использованием общей методики 3. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,68 (s, 3H), 3,10 (s,
15 3H), 3,23 (d, J 16,14 Гц, 1H), 6,84 (d, J 7,83 Гц, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H), 7,52-7,82
(m, 5H), 9,64 (s, 1H), 10,30-10,49 (m, 1H) (сигналы 4H объединены с пиком
растворителя). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 364,00 МН⁺, 1,53 мин.

ПРИМЕР 40

20 (6S)-6-{3-[6-Хлор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2-
имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 66 с
использованием общей методики 3. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,63 (s, 3H), 2,21 (s,
3H), 3,05 (d, J 6,36 Гц, 3H), 3,19 (dd, J 16,63, 3,91 Гц, 1H), 3,47 (dd, J 16,63, 5,38
Гц, 1H), 7,41-7,68 (m, 5H), 7,95 (d, J 8,31 Гц, 1H), 10,37 (d, J 16,63 Гц, 1H)
25 (сигнал NH отсутствует). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 450,00 МН⁺, 2,34 мин.

ПРИМЕР 41

(6S)-2-Имино-3,6-диметил-6-{3-[2-метил-6-(трифторметил)бензимидазол-1-
ил]фенил}гексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 69 с
30 использованием общей методики 3. δ_{H} (400 МГц, CD₃OD) 1,79 (s, 3H), 2,59 (s,
3H), 3,21 (s, 3H), 3,55 (d, J 16,63 Гц, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,60 (d, J 6,36 Гц, 1H),

7,64-7,81 (m, 5H), 7,89 (d, J 7,83 Гц, 1H) (сигналы NH отсутствуют). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 416,00 МН⁺, 2,26 мин.

ПРИМЕР 42

5 1-{3-[(4S)-2-Имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-
2-метилбензимидазол-5-карбоновая кислота

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 72 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 392,00 МН⁺, 1,24 мин.

ПРИМЕР 43

10 (6S)-6-{3-[7-(Диметиламинометил)-2-метилбензимидазол-1-ил]фенил}-2-
имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК из промежуточного продукта 78 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 405,00 МН⁺, 2,26 мин.

15 ПРИМЕР 44

(6S)-6-[3-(6-Хлор-2-метилбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-2-имино-3,6-
диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 81 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 400,00 МН⁺, 2,15 мин.

ПРИМЕР 45

(6S)-6-[3-(6-Хлор-2-метилбензимидазол-1-ил)-2,4-дифторфенил]-2-имино-
3,6-диметилтетрагидропиримидин-4(1H)-он

25 Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 91 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 418,00 МН⁺, 2,49 мин.

ПРИМЕР 46

6-Хлор-1-{2-фтор-3-[(4S)-2-имино-1,4-диметил-6-
оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-2-метилиндол-3-карбонитрил

30 К раствору промежуточного продукта 33 (0,15 г, 0,42 ммоль) в уксусной кислоте (2,5 мл) добавляли 2-(4-хлорфенил)-3-оксобутаннитрил (0,10 г, 0,51 ммоль) и молекулярные сита (0,15 г). Реакционную смесь нагревали

микроволновым излучением при 130°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли ДХМ (6 мл) и PIFA (бис(трифторацетокси)йодбензол) (0,11 г, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (0,014 г, 8%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 424,00 МН⁺, 3,07 мин.

ПРИМЕР 47

(6S)-6-[3-(6-Хлор-5-метокси-2-метилбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 84 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 430,00 МН⁺, 2,12 мин.

ПРИМЕР 48

(6S)-6-[3-(6-Хлор-5-гидрокси-2-метилбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

К раствору промежуточного продукта 84 (0,03 г, 0,06 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли трибромид бора (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и с помощью ДХМ (10 мл). Остаток разбавляли с помощью H₂O (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (25 мл) и рассолом (25 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,02 г, 87%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 416,00 МН⁺, 1,75 мин.

ПРИМЕР 49

(6S)-6-{3-[6-Хлор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде свободного основания, представляющего собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 87 с использованием общей

методики 3 и после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 468,00 МН⁺, 2,16 мин.

ПРИМЕР 50

5 (6S)-6-{3-[6-Хлор-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 88 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 429,00 МН⁺, 1,57 мин.

ПРИМЕР 51

10 (6S)-6-{2-Фтор-3-[6-фтор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, отношение количеств составляло 1:1, из промежуточного продукта 94 с использованием общей методики 3. Атропоизомеры разделяли по 15 следующей методике:

Условия проведения ВЭЖХ

Колонка: DIOL, 250 мм×4,6 мм, 5 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% ДЭА (диэтиламин) в МТБЭ (метил-трет-бутиловый эфир)

20 Подвижная фаза В: 0,1% ДЭА в смеси MeOH:ИПС (изопропиловый спирт) (80:20)

Изократический режим: 10% В

Скорость потока: 1,0 мл/мин

УФ: 290 нм

25 Время удерживания атропоизомера А: 6,13 мин; чистота по данным ВЭЖХ: 95,8%.

Время удерживания атропоизомера В: 5,90 мин; чистота по данным ВЭЖХ: 95,8%.

30 Атропоизомер А: δ_{H} (400 МГц, ДМСО-d₆) 1,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,79-2,85 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 7,32-7,45 (m, 3H), 7,58 (t, J 7,09 Гц, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 8,01 (dd, J 8,80, 4,40 Гц, 1H) (сигнал NH отсутствует). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 452,00 МН⁺, 1,99 мин.

Атропоизомер В: δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,48 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,84-2,92 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,59 (t, J 7,09 Гц, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H) (сигнал NH отсутствует). ЖХМС (методика 3, ЭР+) 452,00 МН⁺, 2,03 мин.

5 ПРИМЕР 52

(6S)-6-{2-Фтор-3-[6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

10 В герметизированной пробирке раствор промежуточного продукта 93 (0,10 г, 0,18 ммоль) и 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (0,19 г, 1,89 ммоль) в 4М растворе HCl (5 мл) при перемешивании нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×5 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое
15 соединение (0,032 г, 40%, смесь атропоизомеров) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 438,00 МН⁺, 2,28 мин.

ПРИМЕР 53

(6S)-6-{3-[2-(Диметиламино)-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

20 Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 95 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 481,00 МН⁺, 2,06 мин.

ПРИМЕР 54

25 (6S)-6-{2-Фтор-3-[6-фтор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2-имино-6-метилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде свободного основания, представляющего собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 98 с использованием общей методики 3 и после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 438,00 МН⁺, 1,99 мин.

ПРИМЕР 55

5-Фтор-3-{2-фтор-3-[(4S)-2-имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-4-(трифторметил)-1H-бензимидазол-2-он

5 Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 99 с использованием общей методики 3. Атропоизомер А: ЖХМС (методика 3, ЭР+) 454,00 МН⁺, 1,94 мин. Атропоизомер В: ЖХМС (методика 3, ЭР+) 454,00 МН⁺, 2,00 мин.

ПРИМЕР 56

10 (6S)-6-[3-(6-Хлор-2-метилбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-3-этил-2-имино-6-метилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде свободного основания, представляющего собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 121 с использованием общей методики 3 и после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 414,00 МН⁺, 2,28 мин.

ПРИМЕР 57

(6S)-6-{2-Фтор-3-[6-фтор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-3-(2-гидроксиэтил)-2-имино-6-метилгексагидропиримидин-4-он

20 Получали в виде свободного основания, представляющего собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 111 с использованием общей методики 3 и после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 482,00 МН⁺, 1,99 мин.

ПРИМЕР 58

25 (6S)-6-{2-Фтор-3-[6-фтор-2-метокси-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 118 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 468,00 МН⁺, 2,44 и 2,47 мин.

ПРИМЕР 59

(6S)-6-{3-[7-(Дифторметокси)-6-фтор-2-метилбензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

5 Получали в виде свободного основания, представляющего собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 126 с использованием общей методики 3 и после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 450,00 МН⁺, 1,84 и 1,88 мин.

ПРИМЕР 60

10 (6S)-6-{3-[7-(Дифторметил)-6-фтор-2-метилбензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 130 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 434,00 МН⁺, 1,83 и 1,87 мин.

ПРИМЕР 61

15 (6S)-6-{2-Фтор-3-[6-фтор-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

20 Получали в виде свободного основания, представляющего собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 131 с использованием общей методики 3 и после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 496,00 МН⁺, 1,99 и 2,04 мин.

ПРИМЕР 62

(6S)-6-{3-[6-Хлор-2-(метиламино)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

25 Получали в виде свободного основания, представляющего собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 132 с использованием общей методики 3 и после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 415,00 МН⁺, 1,56 и 1,63 мин.

ПРИМЕР 63

6-Хлор-2-(диметиламино)-1-{2-фтор-3-[(4S)-2-имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}бензимидазол-5-карбонитрил

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 136 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 454,00 МН⁺, 1,86 и 1,90 мин.

ПРИМЕР 64

(6S)-6-{2-Фтор-3-[6-фтор-2-(метиламино)-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 143 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 467,00 МН⁺, 2,28 и 2,32 мин.

ПРИМЕР 65

6-Хлор-2-(диметиламино)-1-{2-фтор-3-[(4S)-2-имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}бензимидазол-4-карбонитрил

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 141 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 454,00 МН⁺, 2,45 мин.

ПРИМЕР 66

2-(Диметиламино)-1-{2-фтор-3-[(4S)-2-имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}бензимидазол-4-карбонитрил

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 142 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 420,00 МН⁺, 1,96 мин.

ПРИМЕР 67

(6S)-6-{3-[6-Хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

К раствору промежуточного продукта 145 (0,30 г, 0,71 ммоль) в пропан-2-оле (5 мл) добавляли пирролидин (0,26 г, 3,57 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем реакцию останавливали рассолом (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный

остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 20% MeOH в ДХМ) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (соль с ТФК, 0,034 г, 10%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 455,00 МН⁺, 2,35 мин.

ПРИМЕР 68

5-Хлор-3-{2,6-дифтор-3-[(4S)-2-имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-1H-бензимидазол-2-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 146 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 420,00 МН⁺, 2,00 мин.

ПРИМЕР 69

(6S)-6-{3-[6-Хлор-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-2,4-дифторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 147 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 447,00 МН⁺, 2,35 мин.

ПРИМЕР 70

(6S)-6-{3-[6-Хлор-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-3-(2-гидроксиэтил)-2-имино-6-метилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 114 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 459,00 МН⁺, 3,06 мин.

ПРИМЕР 71

(6S)-6-{3-[2-(Бензиламино)-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 151 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 543,00 МН⁺, 3,41 мин.

ПРИМЕР 72

5-Хлор-3-{2,6-дифтор-3-[(4S)-2-имино-1,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-4-(трифторметил)-1H-бензимидазол-2-он

5 Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 150 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 488,00 МН⁺, 3,16 и 3,18 мин.

ПРИМЕР 73

10 (6S)-6-{3-[2-Циклобутил-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 152 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 492,00 МН⁺, 2,59 мин.

ПРИМЕР 74

15 (6S)-6-[3-(6-Хлор-2-циклобутилбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 153 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 440,00 МН⁺, 2,87 мин.

20 ПРИМЕР 75

(6S)-6-{3-[2-Циклопропил-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

25 Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 154 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 478,00 МН⁺, 2,43 мин.

ПРИМЕР 76

(6S)-6-{3-[2-Амино-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

30 При перемешивании раствор промежуточного продукта 155 (0,10 г, 0,21 ммоль) в метанольном растворе NH₃ (5 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч, затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение

(0,019 г, 20%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества.
ЖХМС (методика 3, ЭР+) 453,00 МН⁺, 1,71 и 1,79 мин.

ПРИМЕР 77

5 (6S)-6-[3-(6-Хлор-2-метилбензимидазол-1-ил)-2,4,6-трифторфенил]-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 117 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 436,00 МН⁺, 3,09 мин.

ПРИМЕР 78

10 (6S)-6-{3-[2-(Диметиламино)-6-фтор-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]-4-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 158 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 481,00 МН⁺, 2,46 мин.

15 ПРИМЕР 79

(6S)-6-{3-[6-Хлор-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-4-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 161 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 429,00 МН⁺, 1,67 и 1,69 мин.

ПРИМЕР 80

(6S)-6-{2-Хлор-3-[6-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

25 Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 166 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 471,00 МН⁺, 1,67 и 2,40 мин.

ПРИМЕР 81

(6S)-6-{3-[6-Хлор-2-(морфолин-4-ил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2-имино-3,6-диметилгексагидропиримидин-4-он

30 К раствору промежуточного продукта 145 (0,30 г, 0,71 ммоль) в пропан-2-оле (10 мл) добавляли морфолин (0,62 г, 7,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме.

Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (0,024 г, 7%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 471,00 МН⁺, 2,20 мин.

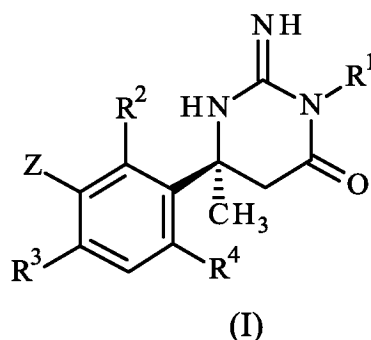
ПРИМЕР 82

5 (6S)-6-{3-[6-Хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-
3-(2-гидроксиэтил)-2-имино-6-метилгексагидропиримидин-4-он

Получали в виде соли с ТФК, представляющей собой смесь атропоизомеров, из промежуточного продукта 167 с использованием общей методики 3. ЖХМС (методика 3, ЭР+) 485,00 МН⁺, 2,33 мин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



5 в которой

Z обозначает конденсированную бициклическую кольцевую систему, содержащую кольцо А и кольцо В, в которой

кольцо А представляет собой ненасыщенное 5- или 6-членное кольцо, которое непосредственно присоединено к бензольному кольцу, представленному в

10 формуле (I), приведенной выше;

кольцо А содержит по меньшей мере один атом азота;

кольцо В представляет собой ненасыщенное 5- или 6-членное кольцо, которое сконденсировано с кольцом А;

15 конденсированная бициклическая кольцевая система *Z* необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, не более, чем один из которых является атомом кислорода или атомом серы; и

конденсированная бициклическая кольцевая система *Z* необязательно содержит один или большее количество заместителей;

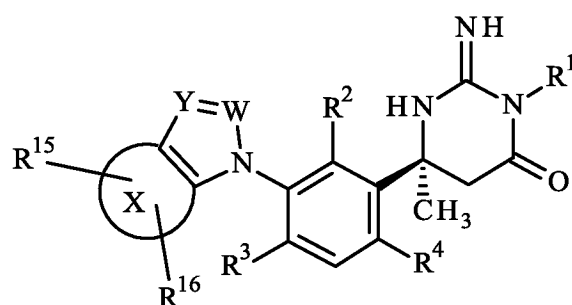
20 R^1 обозначает водород; или R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой; и

R^2 , R^3 и R^4 независимо обозначают водород или галоген.

25 2. Соединение по п. 1, в котором *Z* обозначает индолил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, индазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, имидазо-[4,5-*b*]пиридинил или хинолинил, любая из этих групп необязательно может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных

из группы, включающей галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, дифторметил, трифторметил, циклопропил, циклобутил, пирролидинил, морфолинил, метилпиразолил, оксогруппу, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил, бензиламиногруппу, карбоксигруппу, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

3. Соединение по п. 1, представленное формулой (IIA), или его фармацевтически приемлемая соль:



(IIA)

в которой

кольцо X представляет собой бензольное или пиридиновое кольцо;

W обозначает N или C-R¹³;

Y обозначает N или C-R¹⁴;

R¹³ обозначает водород, метил, этил, циклопропил, циклобутил, пирролидинил, морфолинил, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу или бензиламиногруппу;

R¹⁴ обозначает водород, цианогруппу или C₁-C₄-алкил;

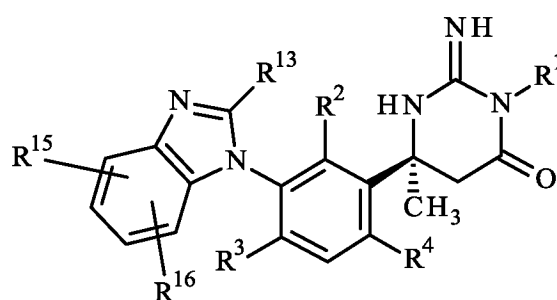
R¹⁵ и R¹⁶ независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C₁-C₆-алкил, дифторметил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-

алкилкарбониламиногруппу, С₂-С₆-алкоксикарбониламиногруппу, С₁-С₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, С₂-С₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, С₂-С₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, аминосульфони́л, С₁-С₆-алкиламиносульфони́л или

5 ди(С₁-С₆)алкиламиносульфони́л; и

R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как определено в п. 1.

4. Соединение по п. 3, представленное формулой (IIA-1a), или его фармацевтически приемлемая соль:



(IIA-1a)

10

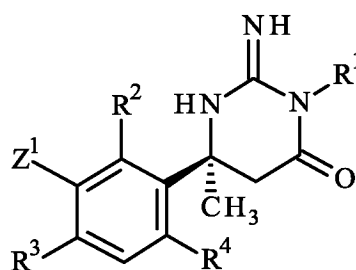
в которой

R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как определено в п. 1; и

R¹³, R¹⁵ и R¹⁶ являются такими, как определено в п. 3.

15

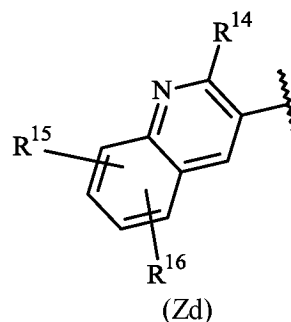
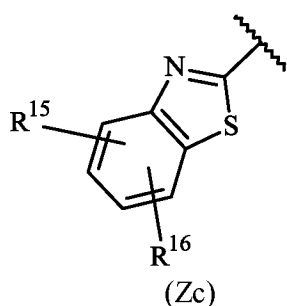
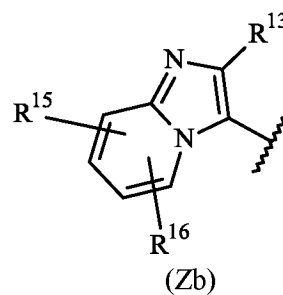
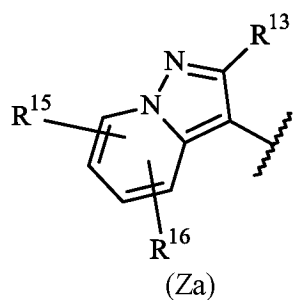
5. Соединение по п. 1, представленное формулой (IIB), или его фармацевтически приемлемая соль:



(IIB)

в которой

Z¹ обозначает группу формулы (Za), (Zb), (Zc) или (Zd):

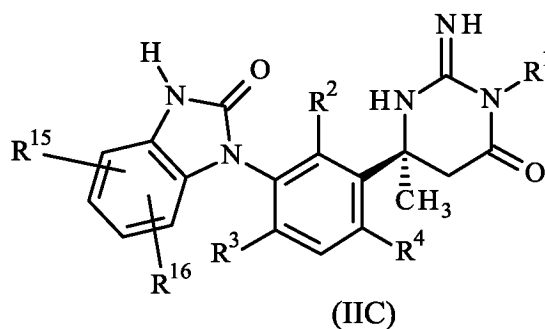


5 в которых волнистая линия обозначает положение присоединения к остальной части молекулы;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено в п. 1; и

R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено в п. 3.

6. Соединение по п. 1, представленное формулой (IIС), или его
10 фармацевтически приемлемая соль:



в которой

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено в п. 1; и

R^{15} и R^{16} являются такими, как определено в п. 3.

15

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^1 обозначает водород, метил, этил или 2-гидроксиэтил.

8. Соединение по п. 1, специально раскрытое в настоящем изобретении в любом из примеров.

5 9. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения в терапии.

10 10. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения малярии.

15 11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

12. Применение соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения малярии.

20 13. Способ лечения и/или предупреждения малярии, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.