

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393102 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.05

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.04

(54) МОДУЛЯТОРЫ TREX1

(31) 63/184,460

(32) 2021.05.05

(33) US

(86) PCT/US2022/027571

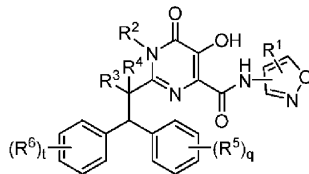
(87) WO 2022/235725 2022.11.10

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

(72) Изобретатель:
Левелл Джулиан Р., Коффин Аарон,
Кханна Авинаш, Уилсон Джонатан Е.
(US)

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

(57) Предложены соединения формулы (I)



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

A1

202393102

202393102

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579771EA/071

МОДУЛЯТОРЫ TREX1

Родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 63/184,460, поданной 5 мая 2021 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

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

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

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

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

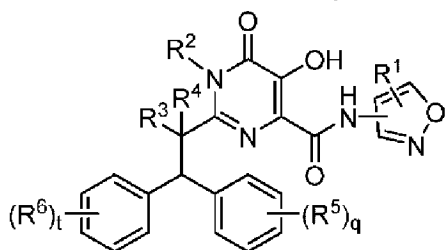
2016). Интерфероны I типа также связывают свои собственные рецепторы и активируют гены, отвечающие на интерферон, что способствует активации клеток, участвующих в адаптивном иммунитете (*EMBO Rep.* **2015**, *16*, 202-212).

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

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

Сущность изобретения

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



(I);

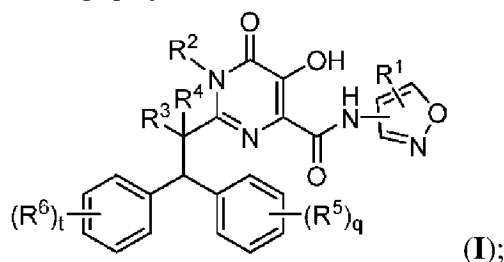
и их фармацевтически приемлемые соли и композиции, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , q и t такие, как описано в настоящем документе. Описанные соединения и композиции модулируют TREX1 и полезны в различных терапевтических целях, например, при лечении рака.

[0009] В одном аспекте, похоже, что замещение на R^3 и/или R^4 в комбинации с введением одной или нескольких галогеновых или цианогрупп на R^5 и/или R^6 оказывает сильное влияние на полученные кинетические свойства. См., например, **Таблицу 9**.

Подробное описание

1. Общее описание соединений

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



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

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

R^2 представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилOR^a, $-(C_1-C_4)$ алкилSR^a, $-(C_1-C_4)$ алкилNR^aR^b,

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

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

R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкокси, галоген, циано или $-C(O)NR^cR^d$;

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

t и q каждый независимо равен 0, 1, 2 или 3.

2. Определения

[0011] При использовании для описания химической группы, которая может иметь несколько точек присоединения, дефис (-) обозначает точку присоединения этой группы к переменной, для которой она определена. Например, $-C(O)NR^cR^d$ означают, что точка присоединения этой группы находится на атоме углерода карбонила.

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

[0013] Термин «алкил», когда он используется отдельно или как часть более крупной группы, такой как «галогеналкил» и подобные, означает насыщенный одновалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью. Если не указано иное, алкильная группа обычно имеет 1-4 атома углерода, *m.e.* (C_1-C_4) алкил.

[0014] «Алкокси» означает алкильный радикал, присоединенный через атом кислорода, представленный -О-алкилом. Например, «(C₁-C₄)алкокси» включает метокси, этокси, пропрокси и бутокси.

[0015] Термин «галогеналкил» включает моно-, поли- и пергалоалкильные группы, где галогены независимо выбраны из фтора, хлора, брома и йода.

[0016] «Галоалкокси» представляет собой галогеналкильную группу, которая присоединена к другой группе через атом кислорода, например, такой как -OCHF₂ или -OCF₃.

[0017] Описанные соединения существуют в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры представляют собой это соединения, различающиеся только их пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные изображения которых не совпадают при наложении, чаще всего потому, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. «Энантиомер» означает одну из пары молекул, которые являются зеркальными отражениями друг друга и не совпадают при наложении. Диастереомеры представляют собой стереоизомеры, содержащие два или несколько асимметрично замещенных атома углерода. «R» и «S» представляют собой конфигурацию заместителей вокруг одного или нескольких хиральных атомов углерода.

[0018] «Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение эквимольных количеств двух энантиомеров, где такие смеси не проявляют оптической активности, *т. е.* не вращают плоскость поляризованного света.

[0019] Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер имеет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе чистоту относительно всех других стереоизомеров. Массовая доля чистоты относительно всех других стереоизомеров представляет собой отношение массы одного стереоизомера к массе других стереоизомеров. Когда одиночный энантиомер назван или изображен структурой, указанный или названный энантиомер имеет оптическую чистоту по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Массовая доля оптической чистоты представляет собой отношение массы энантиомера к массе энантиомера плюс массе его оптического изомера.

[0020] Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, и названная или изображенная структура включает более одного стереоизомера (*например*, как в диастереомерной паре), следует понимать, что включен один из рассматриваемых стереоизомеров или любая смесь рассматриваемых стереоизомеров. Следует также понимать, что стереоизомерная чистота названного или изображенного стереоизомера составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе относительно всех других стереоизомеров. Стереоизомерную чистоту в этом случае определяют путем деления общей массы смеси стереоизомеров, охваченных названием или структурой, на общую массу смеси всех стереоизомеров.

[0021] Когда описанное соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии, и соединение имеет один хиральный центр, следует понимать, что название или структура охватывает один энантиомер соединения, свободный от соответствующего оптического изомера, рацемическую смесь соединения или смеси, обогащенные одним энантиомером, по сравнению с его соответствующим оптическим изомером.

[0022] Когда описанное соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и, *например*, соединение имеет более одного хирального центра (например, по меньшей мере два хиральных центра), следует понимать, что название или структура охватывает один стереоизомер, свободный от других стереоизомеров, смеси стереоизомеров или смеси стереоизомеров, в которых один или несколько стереоизомеров обогащены по сравнению с другим(и) стереоизомером(ами). Например, название или структура может охватывать один стереоизомер, не содержащий других диастереомеров, смеси стереоизомеров или смеси стереоизомеров, в которых один или несколько диастереомеров обогащены по сравнению с другим(и) диастереомером(ами).

[0023] Термин «TREX1» относится к 3' репарационной экзонуклеазе 1 или экзонуклеазе 1 репарации ДНК, которая представляет собой фермент, который у человека кодируется геном TREX1. *Mazur DJ, Perrino FW (Aug 1999). "Identification and expression of the TREX1 and TREX2 cDNA sequences encoding mammalian 3'-->5' exonucleases". J Biol Chem. 274 (28): 19655-60. doi:10.1074/jbc.274.28.19655. PMID 10391904; Hoss M, Robins P, Naven TJ, Pappin DJ, Sgouros J, Lindahl T (Aug 1999). "A human DNA editing enzyme homologous to the Escherichia coli DnaQ/MutD protein". EMBO J. 18 (13): 3868-75. doi:10.1093/emboj/18.13.3868. PMC 1171463. PMID 10393201.* Этот ген кодирует основную 3'→5' экзонуклеазу ДНК в клетках человека. Белок представляет собой непротессивную экзонуклеазу, которая может выполнять функцию корректуры ДНК полимеразы человека. Он также является компонентом комплекса SET и быстро разрушает 3'-концы никованной ДНК во время гибели клеток, опосредованной гранзимом А. Клетки, лишенные функционального TREX1, демонстрируют активацию контрольной точки хронического повреждения ДНК и внеядерное накопление эндогенного субстрата одноцепочечной ДНК. Похоже, что белок TREX1 обычно действует на одноцепочечные полинуклеотиды ДНК, образующиеся в результате обработки аберрантных промежуточных продуктов репликации. Это действие TREX1 ослабляет передачу сигналов контрольных точек повреждения ДНК и предотвращает патологическую иммунную активацию. TREX1 метаболизирует обратно-транскрибируемую одноцепочечную ДНК эндогенных ретроэлементов в результате внутриклеточного противовирусного надзора, что приводит к мощному ответу IFN I типа. TREX1 помогает ВИЧ-1 ускользать от цитозольного зондирования путем разрушения вирусной кДНК в цитоплазме.

[0024] Термин «TREX2» относится к 3' репарационной экзонуклеазе 2, представляющей собой фермент, который у человека кодируется геном TREX2. Этот ген кодирует ядерный белок с 3' - 5' экзонуклеазной активностью. Кодируемый белок

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

[0025] Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, *например*, домашних животных (*например*, собак, кошек и подобных), сельскохозяйственных животных (*например*, коров, свиней, лошадей, овец, коз и подобных) и лабораторных животных (*например*, крыс, мышей, морских свинок и подобных). Обычно субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[0026] Термин «ингибировать», «ингибирование» или «ингибирование» включает снижение исходной активности биологической активности или процесса.

[0027] Используемые в настоящем документе термины «лечение», «лечить» и «лечение» относятся к обращению вспять, облегчению, задержке начала или ингибированию прогрессирования заболевания или нарушения или одного или нескольких их симптомов, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах, лечение может вводиться после того, как развился один или несколько симптомов, *т.е.* терапевтическое лечение. В других аспектах, лечение может вводиться при отсутствии симптомов. Например, лечение может вводиться восприимчивому индивидууму до появления симптомов (*например*, в свете истории симптомов и/или в свете воздействия на конкретный организм или других факторов восприимчивости), *т.е.* профилактическое лечение. Лечение также можно продолжить после исчезновения симптомов, например, чтобы отсрочить их рецидив.

[0028] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адьюванту или наполнителю, который не разрушает фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничены ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие

как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частичные смеси глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

[0029] При использовании в лекарственных средствах, соли соединений, описанных в настоящем документе, относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, включают, например, соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная, фосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая, бензойная, метансульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты). Соединения настоящего изобретения с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(и) основанием(ями). Подходящие фармацевтически приемлемые основные соли включают, например, соли аммония, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция). Соединения с четвертичной аммониевой группой также содержат противоион, такой как хлорид, бромид, йодид, ацетат, перхлорат и подобные. Другие примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, бензоаты и соли аминокислот, таких как глутаминовая кислота.

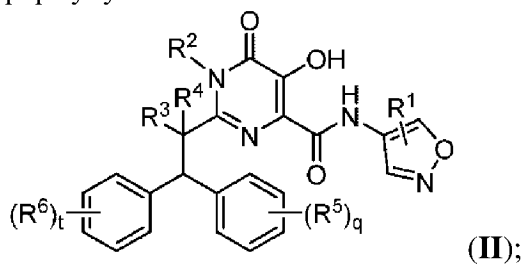
[0030] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в настоящем документе, которое будет вызывать желаемый или полезный биологический или медицинский ответ у субъекта, например, дозировке от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день.

3. Соединения

[0031] Во втором варианте осуществления, предложены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где если R^3 представляет собой галоген, то R^4 представляет собой галоген, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы I. Альтернативно, как часть второго варианта осуществления, предложены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где если R^3 представляет собой водород, то R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы I. В другой альтернативе, как часть второго варианта осуществления, предложены соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где если R^3 представляет собой

водород, то R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I**. предложены соединения формулы **I** или их фармацевтически приемлемая соль, где если R^3 представляет собой галоген, то R^4 представляет собой галоген, и где если R^3 представляет собой водород, то R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I**.

[0032] В третьем варианте осуществления, соединение формулы **I** представляет собой формулу **II**:



или его фармацевтически приемлемая соль, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или во втором варианте осуществления.

[0033] В четвертом варианте осуществления, R^1 в соединении формулы **I** или **II** или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой H, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или во втором варианте осуществления.

[0034] В пятом варианте осуществления, R^2 в соединении формулы **I** или **II** или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой (C_1-C_4) алкил, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или втором или четвертом варианте осуществления.

[0035] В шестом варианте осуществления, R^3 в соединении формулы **I** или **II** или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген, водород или (C_1-C_4) алкил, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или втором, четвертом или пятом варианте осуществления. Альтернативно, как часть шестого варианта осуществления, R^3 в соединении формулы **I** или **II** или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или втором, четвертом или пятом варианте осуществления. В другой альтернативе, как часть шестого варианта осуществления, R^3 в соединении формулы **I** или **II** или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой водород, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или втором, четвертом или пятом варианте осуществления.

[0036] В седьмом варианте осуществления, R^4 в соединении формулы **I** или **II** или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы **I** или втором, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления. Альтернативно, как часть седьмого варианта осуществления, R^4 в соединении формулы **I** или **II** или его

фармацевтически приемлемой соли представляет собой (C₁-C₄)алкил или галоген(C₁-C₄)алкил, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы I или втором, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления. В другой альтернативе, как часть седьмого варианта осуществления, R⁴ в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой галоген, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы I или втором, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления. В другой альтернативе, как часть седьмого варианта осуществления, R⁴ в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой (C₁-C₄)алкил, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы I или втором, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления.

[0037] В восьмом варианте осуществления, R⁵ в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген, циано или -C(O)NR^aR^b, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы I или втором, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления.

[0038] В девятом варианте осуществления, R⁶ в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген, циано или -C(O)NR^aR^b, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы I или втором, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления. Альтернативно, как часть девятого варианта осуществления, R⁶ в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген или циано, где оставшиеся переменные такие, как описаны выше для формулы I или втором, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления.

[0039] Соединения формулы I дополнительно описаны в примерах и включены в настоящее описание. Включены их фармацевтически приемлемые соли, а также нейтральные формы.

4. Использование, составление и применение

[0040] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, обычно полезны для модуляции активности TREX1. В некоторых аспектах, соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, ингибируют активность TREX1.

[0041] В некоторых аспектах, соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, полезны при лечении нарушения, связанного с функцией TREX1. Таким образом, в настоящем документе предложены способы лечения нарушения, связанного с функцией TREX1, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей описанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. Также предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей описанное соединение или его

фармацевтически приемлемую соль, для производства лекарственного средства для лечения нарушения, связанного с функцией TREX1. Также предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая описанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении нарушения, связанного с TREX1.

[0042] В некоторых аспектах, соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, полезны при лечении рака.

[0043] В некоторых аспектах, рак, лечение которого осуществляют соединениями и фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе, выбран из рака толстой кишки, рака желудка, рака щитовидной железы, рака легких, лейкоза, рака поджелудочной железы, меланомы, множественной меланомы, рака головного мозга, рака ЦНС, рака почки, рака предстательной железы, рака яичников, лейкоза и рака молочной железы.

[0044] В некоторых аспектах, рак, лечение которого осуществляют соединениями и фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе, выбран из рака легких, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака и меланомы.

[0045] В некоторых аспектах, фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, составлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин «парентерально», используемый в настоящем документе, включает методы подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, интрастеральной, интратекальной, внутripеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии с методами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов.

[0046] В некоторых аспектах, фармацевтические композиции вводят перорально.

[0047] Конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество соединения, описанного в настоящем документе, в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в фармацевтической композиции.

Примеры

[0048] Типовые примеры, которые следуют ниже, предназначены для того, чтобы помочь проиллюстрировать настоящее изобретение, и не предназначены и не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения.

[0049] Обычно используемые исходные материалы получают из коммерческих источников или получают в других примерах, если не указано иное.

[0050] Следующие сокращения имеют указанные значения:

АЦН: ацетонитрил

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

АИБН: азобиизобутиронитрил

ВОС: *m*-бутилоксикарбонил

КДИ: карбонилдиимидазол

Cs₂CO₃: карбонат цезия

ДБУ: 1,8-диазабициклоундец-7-ен

ДЦК: 1,3-дициклогексилкарбодиимид

ДЭА: диэтиламин

ДХЭ: 1,2-дихлорэтан

ДХМ или CH₂Cl₂: дихлорметан

ДИАД: диизопропилазодикарбоксилат

DIBAL: гидрид диизобутилалюминия

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

ДМА: N, N-диметилацетамид

ДМАД: диметилацетилендикарбоксилат

ДМАП: 4-(диметиламино)пиридин

ДМФ: N, N-диметилформаид

ДМЭ: 1,2-диметоксиэтан

DMP: периодинан Десса-Мартина

ДМСО: диметилсульфоксид

ДФФА: дифенилфосфорилазид

ДФФП: 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан

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

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

EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

МК: муравьиная кислота

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

НСI: хлористоводородная кислота

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

ГОБт: 1-гидроксибензотриазол
 ИПА: изопропиламин
 iPrMgCl: хлорид изопропилмагния
 ГМДСК: гексаметилдисилазан калия
 K_2CO_3 : карбонат калия
 ДАЛ: диизопропиламид лития
 LiBr: бромид лития
 LiCl: хлорид лития
 LiHMDS или LHMDS: гексаметилдисилазан лития
 LiOH: гидроксид лития
 МХПБК: мета-хлорпербензойная кислота
 MeI или CH_3I : метилйодид
 MeOH: метанол
 MnO_2 : оксид марганца(IV)
 MsO: мезилат метансульфоната
 МТБЭ: метил-*m*-бутиловый эфир
 n-BuLi: н-бутиллитий
 Na_2CO_3 : карбонат натрия
 Na_2SO_4 : сульфат натрия
 NaNH: гидрид натрия
 NaNMDS: гексаметилдисилазан натрия
 NaOH: гидроксид натрия
 NBS: N-бромсукцинимид
 NH_4Cl : хлорид аммония
 НММ: 4-метилморфолин
 NMP: N-метилпирролидинон
 ХХП: хлорхромат пиридиния
 ДХП: дихромат пиридиния
 $Pd(dppf)Cl_2$: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
 $Pd(dtbpf)Cl_2$: [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
 $Pd(PPh_3)_4$: тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
 SPhos Pd 3G: метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-
 диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
 T_3P : 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана
 ТЭА: триэтиламин
 ТФК: трифторуксусная кислота
 ТФУА: трифторуксусный ангидрид
 TfO: трифлат трифторметансульфоната
 ТГФ: тетрагидрофуран
 TMSCl: триметилсилилхлорид

Реагент Тогни II: 1-трифторметил-1,2-бензидоксол-3-(1H)-он

[0051] Ход реакций часто отслеживают с помощью ТСХ или ЖХ-МС. ЖХ-МС записывают с использованием одного из следующих способов.

[0052] СПОСОБ ЖХМС-1:

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

[0053] СПОСОБ ЖХМС-2:

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

[0054] СПОСОБ ЖХМС-3:

Подвижная фаза	(А)	5 мМ Бикарбонат аммония в воде		
	(В)	ацетонитрил		
Колонка	:	X-Bridge C18 (50*4,6 мМ), 3,5 мкм		

Поток колонки	:	1,0 мл/мин		
Градиент	:	Время (мин)	% A	% B
		0,01	95	5
		5,00	10	90
		5,80	5	95
		7,20	5	95
		7,21	95	5
		10,00	95	5

[0055] СПОСОБ ЖХМС-4:

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

[0056] СПОСОБ ЖХМС-5:

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

[0057] СПОСОБ ЖХМС-6:

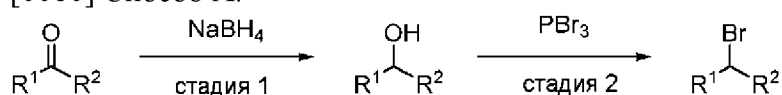
Подвижная фаза	(A)	0,1% Муравьиная кислота в воде		
----------------	-----	--------------------------------	--	--

	(B)	0,1% Муравьиная кислота в ацетонитриле		
Колонка	:	Zorbax SB-C8 (4,5×75 мм), 3,5 мкм		
Поток колонки	:	1,5 мл/мин		
Градиент	:	Время (мин)	% A	% B
		0,00	95	5
		3,60	5	95
		4,00	5	95
		4,50	95	5

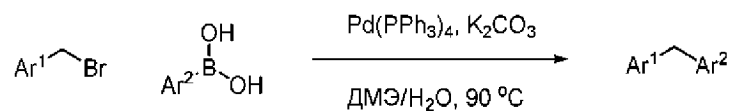
[0058] ЯМР записывают при комнатной температуре, если не указано иное, на спектрометрах Varian Inova 400 или 500 МГц, используя пик растворителя в качестве эталона, или на спектрометрах Bruker 300 или 400 МГц, используя пик ТМС в качестве внутреннего эталона.

[0059] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены с применением следующих способов и схем. Если не указано иное, все использованные исходные материалы коммерчески доступны.

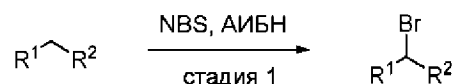
[0060] Способ А.



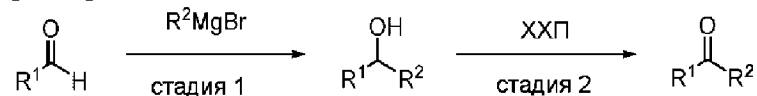
[0061] Способ В.



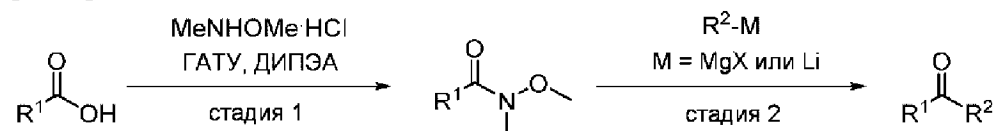
[0062] Способ С.



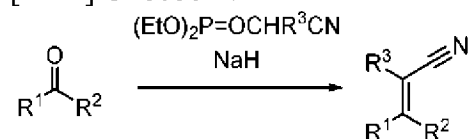
[0063] Способ D.



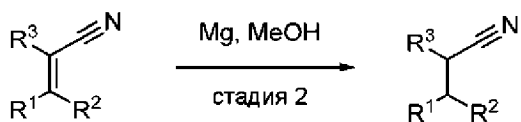
[0064] Способ Е.



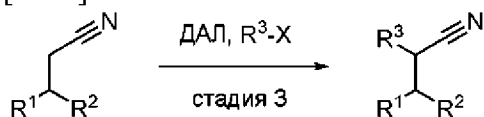
[0065] Способ F.



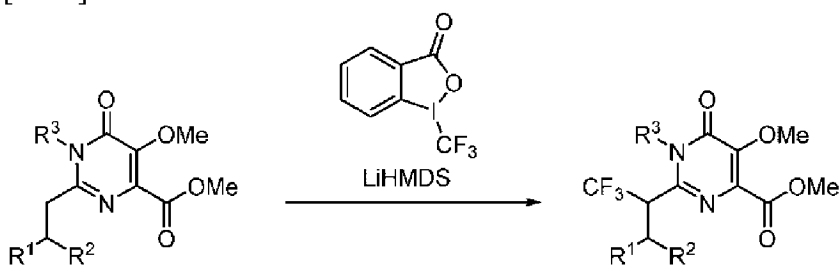
[0066] Способ G.



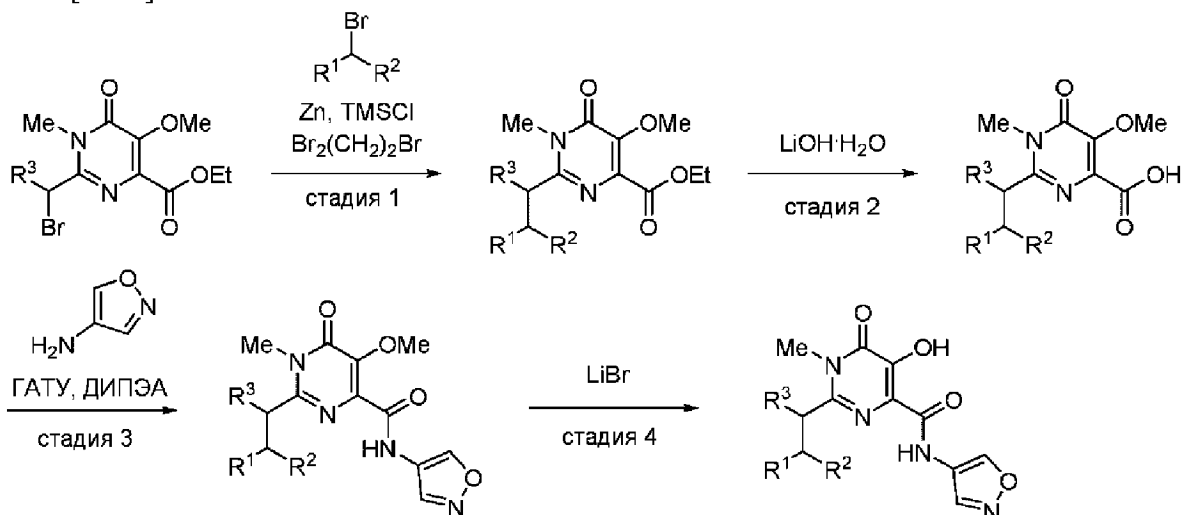
[0067] Способ Н.



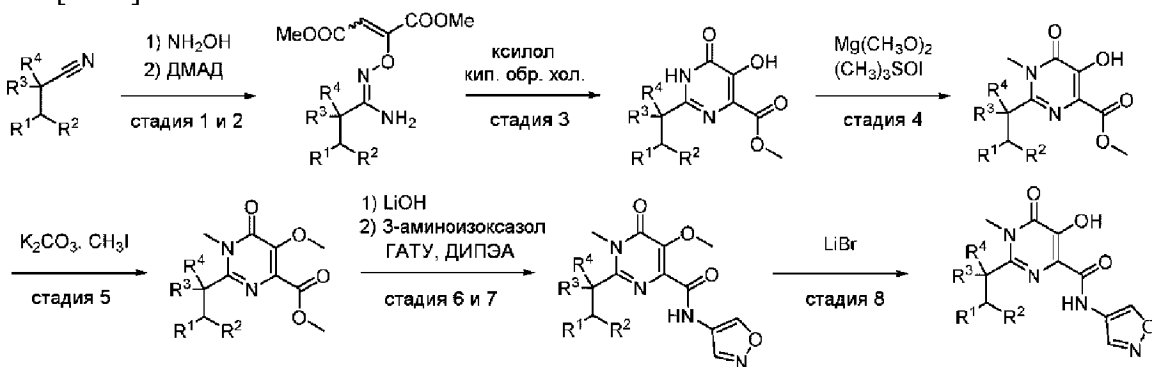
[0068] Способ I.



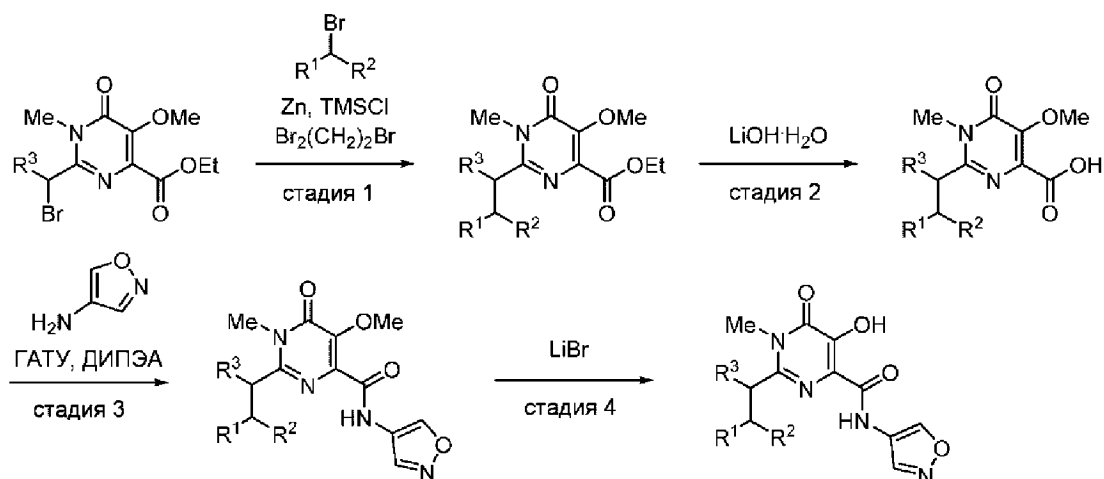
[0069] Схема А.



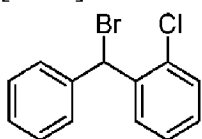
[0070] Схема В.



[0071] Схема С.



[0072] Способ А, получение: Бром(фенил)метил]-2-хлорбензола



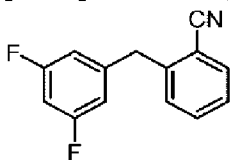
[0073] Способ А, стадия 1. 2-хлорбензгидрол: К перемешиваемому раствору (2-хлорфенил)(фенил)метанона (20,0 г, 92,3 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляют боргидрид натрия (6,98 г, 184,6 ммоль) порциями при 0°C . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Реакцию гасят ледяной водой при 0°C . Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (2×50 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (89% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0074] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69 (дд, $J=8,0$, 1,8 Гц, 1H), 7,44-7,16 (м, 8H), 6,05 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=4,4$ Гц, 1H).

[0075] Способ А, стадия 2. бром(фенил)метил]-2-хлорбензол: К перемешиваемому раствору 2-хлорбензгидрола (10,0 г, 45,7 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляют трехбромистый фосфор (6,19 г, 22,9 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Реакцию гасят ледяной водой при 0°C . Полученную смесь разбавляют дихлорметаном. Полученную смесь промывают водой (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (69% выход) в виде светло-желтого масла.

[0076] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,70 (дд, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (дкв, $J=7,8$, 1,7 Гц, 3H), 7,45-7,29 (м, 5H), 6,80 (с, 1H).

[0077] Способ В, получение: 2-[(3,5-дифторфенил)метил]бензонитрила

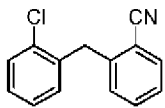
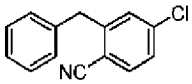
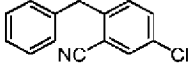
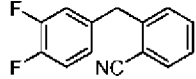
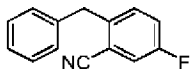
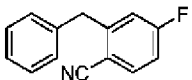
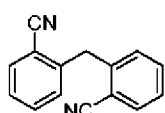


[0078] Способ В. 2-[(3,5-дифторфенил)метил]бензонитрил: В 500 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют 2-(бромметил)бензонитрил (8,00 г, 40,8 ммоль), 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (8,38 г, 53,0 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,41 г, 1,220 ммоль), K₂CO₃ (11,3 г, 81,6 ммоль), ДМЭ (150 мл) и воду (30 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 90°C в атмосфере азота. Смесь охлаждают до КТ. Органический растворитель удаляют при пониженном давлении и оставшийся водный слой экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ТСХ (10:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 75% выход) в виде белого твердого вещества.

[0079] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (тд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,53-7,36 (м, 2H), 7,07-6,85 (м, 3H), 4,20 (с, 2H). ИЭР-МС m/z=230,1 [M+H].

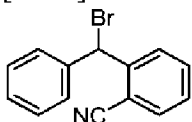
[0080] Соединения в таблице 1 получают с применением подходящих исходных материалов с применением методики, аналогичной описанной выше для 2-[(3,5-дифторфенил)метил]бензонитрила.

Таблица 1.

Промежуточно е соединение	выхо д	¹ H ЯМР	ЖХМС
	89%	(300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,86 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H).	
	67%		m/z=228,1 [M+H]
	85%		m/z=270,2 [M+H+АЦН]
	73%	(300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,86-7,82 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,61-7,30 (м, 4H), 7,10-7,06 (м, 1H), 4,18 (с, 2H).	
	45%		m/z=212,0 [M+H].
	63%	(300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,93 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,45-7,14 (м, 7H), 4,17 (с, 2H).	m/z=212,1 [M+H].
	71%	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,90-7,87 (м, 2H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,54-7,46 (м,	

2H), 7,32-7,28 (м, 2H), 4,42 (с, 2H).

[0081] Способ С, получение: 2-[бром(фенил)метил]бензонитрила



[0082] Способ С, стадия 1. 2-[бром(фенил)метил]бензонитрил: В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают 2-бензилбензонитрил (1,70 г, 8,80 ммоль), 1-бромпирролидин-2,5-дион (2,39 г, 13,2 ммоль) и АИБН (433 мг, 2,64 ммоль) в ДХЭ (20 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 1 ч при 80°C под синей LED лампой. Смесь охлаждают до КТ, и смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (40:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 71% выход) в виде оранжевого масла.

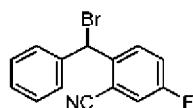
[0083] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,89 (дт, $J=7,7$, 1,0 Гц, 1H), 7,89-7,69 (м, 2H), 7,63-7,47 (м, 3H), 7,53-7,36 (м, 2H), 7,42-7,30 (м, 1H), 6,78 (с, 1H). ИЭР-МС $m/z=272,1$ [M+H].

[0084] Соединения в таблице 2 получают с применением подходящих исходных материалов с применением методики, аналогичной описанной выше для 2-[бром(фенил)метил]бензонитрила.

Таблица 2.

Промежуточное соединение	выход	^1H ЯМР	ЖХМС
	56%		$m/z=323,3$, 325,3 [M+16]
	85%	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (дд, $J=7,7$, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (тд, $J=7,7$, 1,4 Гц, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,46 (ддд, $J=6,8$, 4,3, 2,0 Гц, 2H), 6,92 (с, 1H).	
	74%	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,96 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,3$, 2,1 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,46-7,31 (м, 3H), 6,78 (с, 1H).	$m/z=306,0$, 308,0 [M+H]
	84%		$m/z=306,0$ и 308,0 [M+H].
	62%	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,94-7,80 (м, 1H), 7,80-7,46 (м, 5H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,82	

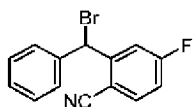
(с, Н).



32%

m/z=289,7, 291,7

[M+H].



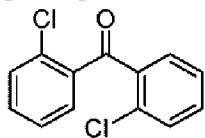
90%

(300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,02 (дд, *J*=8,6, 5,6 Гц, 1Н), 7,62 (дд, *J*=9,8, 2,6 Гц, 1Н), 7,58-7,51 (м, 2Н), 7,46 (дд, *J*=8,4, 2,5 Гц, 1Н), 7,42 (д, *J*=2,2 Гц, 1Н), 7,41-7,38 (м, 1Н), 7,38-7,23 (м, 1Н), 6,77 (с, 1Н).

m/z=290,0/292,0

[M+H].

[0085] Способ D, получение: Бис(2-хлорфенил)метанона



[0086] Способ D, стадия 1: Бис(2-хлорфенил)метанол: К раствору 2-хлорбензальдегида (80,0 г, 569 ммоль) в сухом ТГФ (800 мл) в атмосфере азота добавляют раствор бромида (2-хлорфенил)магния (739,0 мл, 1 М в ТГФ, 739 ммоль) по каплям при -78°C. Полученную реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 часа. После завершения реакции, реакцию гасят добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (1000 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×1500 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1000 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (28,0 г, 19% выход) в виде желтого масла.

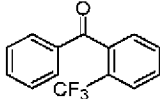
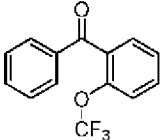
[0087] ЖХМС: m/z=253,2 [M+1].

[0088] Способ D, стадия 2. Бис(2-хлорфенил)метанон: Раствор бис(2-хлорфенил)метанола (28,0 г, 110,6 ммоль) в сухом ДХМ (560 мл) охлаждают до 0°C. Туда, порциями добавляют хлорхромат пиридиния (26,0 г, 120,6 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь выливают в ледяную воду (500 мл) и экстрагируют ДХМ (2×500 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (20,0 г, 72% выход) в виде светло-желтого масла.

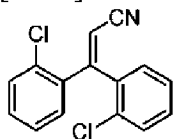
[0089] ЖХМС: m/z=252,6 [M+1].

[0090] Соединения в таблице 3 получают с применением подходящих исходных материалов с применением методики, аналогичной описанной выше для бис(2-хлорфенил)метанола.

Таблица 3.

Промежуточное соединение	выход	¹ H ЯМР	ЖХМС
	Стадия 1-78% Стадия 2 -70%	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,42-7,44 (м, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,63-7,67 (м, 3H), 7,82 (д, J=7,6 Гц, 3H).	
	Стадия 1-55% Стадия 2 -79%	(400 МГц, ДМСО-d ₆): 7,58-7,63 (м, 5H), 7,72-7,74 (м, 4H).	

[0091] Способ F, получение: 3,3-Бис(2-хлорфенил)акрилонитрила

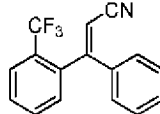
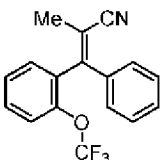


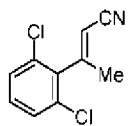
[0092] Способ F. Стадия-3: 3,3-Бис(2-хлорфенил)акрилонитрил: К перемешиваемому раствору диэтил (цианометил)фосфонат (42,0 г, 237 ммоль) в сухом ДМЭ (420 мл) добавляют гидрид натрия (4,8 г, 60% дисперсия в масле, 119 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 30 минут. Добавляют бис(2-хлорфенил)метанон (20,0 г, 79,64 ммоль) в ДМЭ (200 мл) и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 1 часа. После завершения реакции, реакционную смесь выливают в ледяную воду (1000 мл) и экстрагируют ДХМ (2×500 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (9,3 г, 42% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0093] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 5,99 (с, 1H), 7,17 -7,47 (м, 8H).

[0094] Соединения в таблице 4 получают с применением подходящих исходных материалов с применением методики, аналогичной описанной выше для 3,3-бис(2-хлорфенил)акрилонитрила.

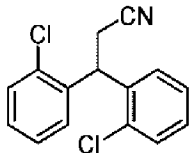
Таблица 4.

Промежуточное соединение	выход	¹ H ЯМР	ЖХМС
	96%	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 6,06 (с, 1H), 7,32-7,38 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39-7,52 (м, 4H), 7,68-7,89 (м, 4H).	m/z=274,17 [M+1].
	92%	(Смесь E и Z изомеров, 400 МГц, CDCl ₃): δ 1,97 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 7,16-7,18 (м, 2H), 7,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,28-7,30 (м, 2H), 7,33-	m/z=304,20 [M+1].



36% 7,37 (м, 10H), 7,44-7,50 (м, 3H).
 (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,69-7,56 (м, 2H), 7,48 (дд, J=8,9, 7,2 Гц, 1H), 6,23 (кв, J=1,6 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 2,19 (д, J=1,7 Гц, 3H). $m/z=253,1$ [M+H+АЦН].

[0095] Способ G, получение: 3,3-бис(2-хлорфенил)пропаннитрила

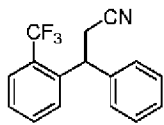
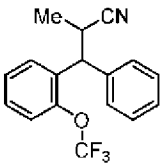
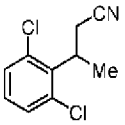


[0096] Способ G. Стадия-4: 3,3-бис(2-хлорфенил)пропаннитрил: К раствору 3,3-бис(2-хлорфенил)акрилонитрила (9,3 г, 33,9 ммоль) в сухом ТГФ:МеОН (186 мл, 1:1) в атмосфере азота добавляют металлический магний (24,85 г, 1022 ммоль). Туда, порциями добавляют хлорид аммония (1,8 г, 33,6 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 3 часов. После завершения реакции, реакцию гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирают с 4:1 этилацетатом:гексаном (2×50 мл) с получением твердого вещества, которое фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (7,6 г, 81% выход).

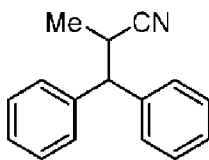
[0097] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,34-3,36 (м, 2H), 5,12 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,39 (м, 6H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 2H).

[0098] Соединения в таблице 5 получают с применением подходящих исходных материалов с применением методики, аналогичной описанной выше для 3,3-бис(2-хлорфенил)пропаннитрила.

Таблица 5.

Промежуточное соединение	выход	¹ H ЯМР	ЖХМС
	89%	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 3,48 (д, J=17,6 Гц, 2H), 4,71 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,34-7,37 (м, 4H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,71-7,78 (м, 3H).	
	84%	(400 МГц, CDCl ₃): δ 1,37 (д, J=7,2 Гц, 3H), 3,42-3,50 (м, 1H), 4,49-4,53 (м, 1H), 7,28-7,40 (м, 7H), 7,44-7,46 (м, 1H), 7,61-7,63 (м, 1H).	
	48%	(300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,50 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,33 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,08 (дп, J=9,5, 7,2 Гц, 1H), 3,28-2,99 (м, 2H), 1,42 (д, J=7,1 Гц, 3H).	

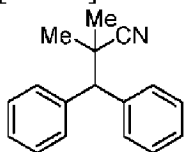
[0099] Способ H, получение: 2-метил-3,3-дифенилпропаннитрила



[00100] Способ Н. 2-метил-3, 3-дифенилпропаннитрила: В высушенную 250 мл круглодонную колбу в атмосфере азота добавляют диизопропиламин (3,66 г, 36,2 ммоль) и ТГФ (40 мл). Реакционную смесь охлаждают до -78°C и *n*-BuLi (12,6 мл, 2,5 М в гексане, 31,4 ммоль) добавляют по каплям. Раствор перемешивают в течение 30 минут при -78°C , затем добавляют раствор 3, 3-дифенилпропаннитрила (5,00 г, 24,1 ммоль) в ТГФ (25 мл). Полученный желтый раствор перемешивают в течение 1 часа и затем метилйодид (3,77 г, 26,53 ммоль) добавляют по каплям при -78°C . Температуру реакции медленно повышают до КТ и перемешивание продолжают в течение 3 часов. После завершения реакции, реакцию гасят 10% водным раствором хлорида аммония (50 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, 60% выход) в виде белого твердого вещества.

[00101] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,34 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,41-3,48 (м, 1H), 4,04 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,25-7,29 (м, 5 H) 7,32-7,37 (м, 5H).

[00102] Способ Н, получение: 2,2-диметил-3,3-дифенилпропаннитрила

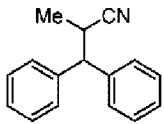
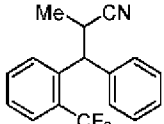


[00103] Способ Н. 2,2-диметил-3,3-дифенилпропаннитрил: В высушенную 250 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, добавляют диизопропиламин (14,65 г, 144,7 ммоль) и ТГФ (100 мл). Реакционную смесь охлаждают до -78°C и по каплям добавляют *n*-BuLi (54,0 мл, 2,5 М в гексане, 135 ммоль). Раствор перемешивают в течение 30 минут при -78°C и добавляют раствор 3,3-дифенилпропаннитрила (10 г, 48,2 ммоль) в ТГФ. Полученный желтый раствор перемешивают в течение 1 часа и затем по каплям добавляют метилйодид (20,54 г, 144,73 ммоль) при -78°C . Температуру реакции медленно повышают до КТ, и перемешивание продолжают в течение 3 часов. После завершения реакции, реакцию гасят 10% водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 70% выход) в виде белого твердого вещества.

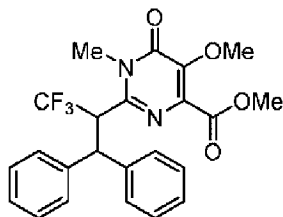
[00104] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,41 (с, 6H), 3,66 (с, 1H), 7,27-7,29 (м, 2H), 7,35 (т, $J=7,2$ Гц, 4H) 7,59 (д, $J=7,2$ Гц, 4H).

[00105] Соединения в таблице 6 получают с применением подходящих исходных материалов с применением методики, аналогичной описанной выше для 2-метил-3,3-дифенилпропаннитрила.

Таблица 6.

Промежуточное соединение	выход	^1H ЯМР	ЖХМС
	52%	(400 МГц, CDCl_3): δ 1,45 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 3,40-3,48 (м, 1H), 5,14 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20-7,29 (м, 4H), 7,35 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41-7,43 (м, 2H), 7,68 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).	
	52%	(400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,18 (дд, $J_1=7,2$ Гц, $J_2=20$ Гц, 3H), 3,94-4,04 (м, 1H), 4,40 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,26 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,33-7,43 (м, 3H), 7,46-7,50 (м, 2H), 7,69-7,76 (м, 2H), 7,88 (д, $J=7,6$ Гц, 0,5H), 8,02 (д, $J=8,0$ Гц, 0,5H).	

[00106] Способ I, получение: метил 5-метокси-1-метил-6-оксо-2-(1,1,1-трифтор-3,3-дифенилпропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата

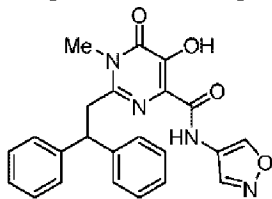


[00107] Способ I. Метил 5-метокси-1-метил-6-оксо-2-(1,1,1-трифтор-3,3-дифенилпропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат: К перемешиваемому раствору метил 2-(2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,500 г, 1,32 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют LiHMDS (1,98 мл, 1М в ТГФ, 1,98 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 минут, затем добавляют 1-трифторметил-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он (0,543 г, 1,72 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 4 часов. После завершения реакции, реакционную смесь гасят насыщенным водным хлоридом аммония (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,08 г, 13% выход).

[00108] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,37 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 4,59-4,64 (м, 1H), 5,04 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,17-7,28 (м, 5H), 7,35 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ -62,63. ЖХМС: $m/z=447,40$ [M+1].

[00109] **Пример А.**

[00110] 2-(2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00111] Схема В, стадия 1. N-Гидрокси-3,3-дифенилпропанамидамид: К перемешиваемой смеси 3,3-дифенилпропаннитрила (10,00 г, 48,2 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (5,00 г, 71,9 ммоль) в этаноле (100 мл), добавляют карбонат натрия (10,75 г, 101,42 ммоль) в воде (30 мл) при КТ. Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником при 90°C в течение 16 часов. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждают до КТ. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (12,0 г). Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00112] ЖХМС: $m/z=241,18$ [M+1].

[00113] Схема В, стадия 2. Диметил 2-((E)-N'-гидрокси-3,3-дифенилпропанамидмидо)малеат: Раствор N-гидрокси-3,3-дифенилпропанамидамида (12,00 г, 49,93 ммоль) в хлороформе (120 мл) охлаждают 0°C. К охлажденному раствору, по каплям добавляют диметилацетилендикарбоксилат (7,10 г, 50,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 4 часов. После завершения реакции, реакцию смесь концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 24% выход за 2 стадии)).

[00114] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,85 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,58 или 3,62 (с, 3H), 3,68 или 3,73 (с, 3H), 4,48 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 6,65 (шс, 2H), 7,17 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,26-7,34 (м, 8H). ЖХМС: $m/z=383,30$ [M+1].

[00115] Схема В, стадия 3. Метил 2-(2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат: Диметил 2-((E)-N'-гидрокси-3,3-дифенилпропанамидмидо)малеат (4,50 г, 11,77 ммоль) растворяют в о-ксилоле (50 мл) и нагревают в микроволновом реакторе при 180°C в течение 1 часа. После завершения реакции, реакцию смесь концентрируют и растирают с диэтиловым эфиром (50 мл) и гексаном (50 мл) с получением неочищенного соединения, которое очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 43% выход).

[00116] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,25 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 4,62 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16-7,28 (м, 10H), 10,16 (шс, 1H), 12,81 (шс, 1H). ЖХМС: $m/z=351,25$ [M+1].

[00117] Схема В, стадия 4. Метил 2-(2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат: К раствору метил 2-(2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (2,00 г, 5,71 ммоль) в ДМСО (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляют метоксид магния (12,4 мл, 6-10% в MeOH (8%), 11,4 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 часа. MeOH удаляют при пониженном давлении и реакционную смесь охлаждают до 0°C, затем по каплям добавляют метилйодид (3,24 г, 22,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждают до 5-10°C и гасят добавлением по каплям 1N HCl (15 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (2×200 мл) и объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (колонка C18; ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (1,63 г, 78% выход).

[00118] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,46 (с, 3H), 3,54 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,68 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 4H), 7,38 (д, J=7,6 Гц, 4H), 10,11 (с, 1H). ЖХМС: m/z=365,24 [M+1].

[00119] Схема В, стадия 5. Метил 2-(2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат: К перемешиваемому раствору метил 2-(2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (1,50 г, 4,11 ммоль) в ДМФ (7,5 мл) добавляют карбонат цезия (3,35 г, 10,3 ммоль). К этой суспензии добавляют метилйодид (0,879 г, 6,17 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 96% выход).

[00120] ЖХМС: m/z=379,90 [M+1].

[00121] Схема В, стадия 6. 2-(2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат натрия: К перемешиваемому раствору метил 2-(2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,150 г, 0,39 ммоль) в 1:1:1 MeOH:ТГФ:воде (4,5 мл) добавляют гидроксид натрия (0,019 г, 0,47 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа. После завершения реакции, реакционную смесь выпаривают досуха. pH остатка доводят до 5 с применением 1N HCl (водн.) и экстрагируют 10% MeOH в ДХМ (3×25 мл). Органический слой концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 83% выход) в виде твердого вещества.

[00122] ЖХМС: m/z=365,28 [M+1].

[00123] Схема В, стадия 7: 2-(2,2-Дифенилэтил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид: К раствору 2-(2,2-дифенилэтил)-5-

метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата натрия (0,120 г, 0,33 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) добавляют ГАТУ (0,188 г, 0,49 ммоль), изоксазол-4-амин (0,034 г, 0,39 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут и затем добавляют ДИПЭА (0,128 г, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь гасят водой (15 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,090 г, 63% выход).

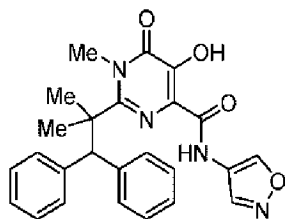
[00124] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,50 (с, 3H), 3,66 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,94 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,26 (т, $J=7,6$ Гц, 4H), 7,45 (д, $J=7,6$ Гц, 4H), 8,83 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,26 (с, 1H). ЖХМС: $m/z=431,81$ [M+1].

[00125] Схема В, стадия 8: 2-(2,2-Дифенилэтил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид: К раствору 2-(2,2-дифенилэтил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (0,090 г, 0,21 ммоль) в ДМФ (0,9 мл) добавляют бромид лития (0,182 г, 2,09 ммоль) при КТ. Реакционную смесь облучают в микроволновом реакторе при 90°C в течение 40 минут. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (C18 колонка; ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (0,026 г, 30% выход) в виде твердого вещества.

[00126] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,47 (с, 3H), 3,63 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,01 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,28 (т, $J=7,6$ Гц, 4H), 7,46 (д, $J=7,2$ Гц, 4H), 8,95 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,35 (шс, 1H), 11,17 (шс, 1H). ЖХМС: $m/z=417,29$ [M+1].

[00127] Пример В

[00128] 5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-2-(2-метил-1,1-дифенилпропан-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00129] Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной описанной для 2-(2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (Пример А) с применением схемы В, стадии 1-8.

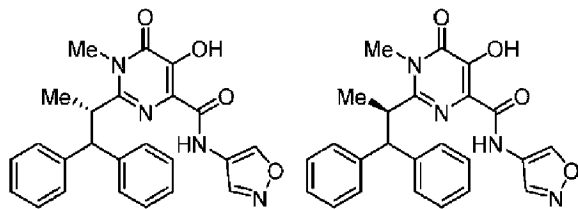
[00130] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,55 (с, 6H), 3,59 (с, 3H), 4,94 (с, 1H), 7,14-7,18 (м, 2H), 7,24 (т, $J=7,6$ Гц, 4H), 7,34 (д, $J=7,6$ Гц, 4H), 8,95 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 11,19 (с, 1H). ЖХМС: $m/z=445,35$ [M+1].

[00131] Пример 1; Изомер 1, Изомер 2

[00132] (S)-2-(1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-

оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00133] (R)-2-(1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00134] По методике, аналогичной описанной для Примера А, 2-(2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, Схема В, стадии 1-6 используют для получения промежуточных соединений, требуемых для синтеза указанных в заголовке соединений.

[00135] Схема В, стадия 7. 2-(1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид: К перемешиваемому раствору 2-(1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата натрия (0,450 г, 1,12 ммоль) в сухом ДМФ (1,4 мл) добавляют изоксазол-4-амин (0,116 г, 1,38 ммоль) и ГАТУ (0,660 г, 1,73 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 30 минут. ДИПЭА (0,451 г, 3,48 ммоль) добавляют по каплям, и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 3 часов. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и водный слой экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 58% выход).

[00136] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 4,15-4,23 (м, 1H), 4,60 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,22 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,29-7,37 (м, 4H), 7,62 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 8,88 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,44 (с, 1H). ЖХМС: $m/z=446,2$ [M+2].

[00137] Рацемическое указанное в заголовке соединение разделяют хиральной СЖХ (CHIRALCEL OJ-H; 20% MeOH в жидком CO₂+ 0,1% ДЭА) с получением энантиоочищенных промежуточных соединений.

[00138] Схема В, стадия 8: 2-(1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид: К перемешиваемому раствору N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-2-(метил(фенил(2-(трифторметил)фенил)метил)амино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида (0,070 г, 0,16 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют бромид лития (0,082 г, 0,94 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь сразу очищают хроматографией с обращенной фазой (C18 колонка; ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением

указанного в заголовке соединения (0,020 г, 30% выход). Оба стереоизомера получают согласно этой методике.

[00139] Изомер 1 (получают из элюированного раньше изомера на стадии 7): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,22 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,56 (с, 3H), 4,14-4,18 (м, 1H), 4,81 (д, $J=11,2$ Гц, 1H) 6,99 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,33-7,38 (м, 4H), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 2H) 9,04 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 11,29 (с, 1H). ЖХМС: $m/z=431,6$ [M+1].

[00140] Изомер 2 (получают из элюированного позже изомера на стадии 7): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,21 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 3,56 (с, 3H), 4,16 (с, 1H), 4,81 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,98 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,23 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,32-7,36 (м, 4H) 7,64 (д, $J=6,4$ Гц, 2H) 9,03 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 11,28 (с, 1H). ЖХМС: $m/z=431,4$ [M+1].

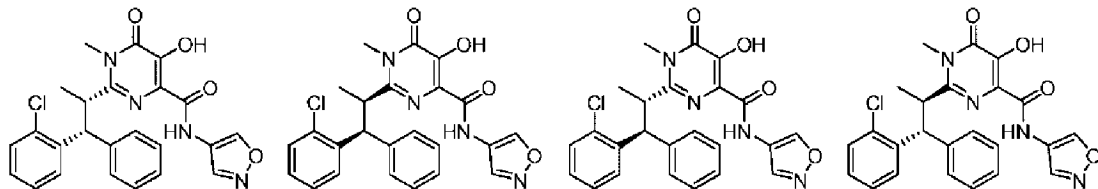
[00141] **Пример 2; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3 и Изомер 4**

[00142] 2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00143] 2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00144] 2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00145] 2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00146] Схема А, стадия 1. Этил 2-[1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат: В 25 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют порошок цинка (950 мг, 14,5 ммоль) и ДМА (3,0 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивают в течение 20 минут при 65°C в атмосфере аргона. В вышеуказанную смесь добавляют дибромэтан (0,19 мл) и хлортриметилсилан (0,32 мг, 0,003 ммоль) по каплям over 5 минут при 65°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 30 минут при 65°C. Смесь охлаждают до 50°C. В вышеуказанную смесь добавляют раствор 1-[бром(фенил)метил]-2-хлорбензола (1,76 г, 6,267 ммоль, 4,00 экв.) в ДМА (2,00 мл) по каплям в течение более 20 минут при 50°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 часа при 50°C, охлаждают до КТ и затем добавляют по каплям к перемешиваемому раствору этил 2-(1-бромэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,57 ммоль) в ДМА (5,0 мл), охлажденному до 0°C. Эту смесь затем перемешивают в течение ночи при КТ. Реакцию гасят ледяной водой. Полученную смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают этилацетатом (4×50 мл). Фильтрат промывают насыщенным раствором соли (3×100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и

концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (1:1 гексан:этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 55% выход; смесь диастереомеров) в виде светло-желтого твердого вещества.

[00147] ИЭР-МС $m/z=441,2$ [M+H].

[00148] Схема А, стадия 2. 2-[1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат лития: К перемешиваемому раствору этил 2-[1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (380 мг, 0,86 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) и воде (0,80 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (47 мг, 1,12 ммоль) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ. Полученную смесь концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (430 мг), которое используют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

[00149] ИЭР-МС $m/z=413,2$ [M+H].

[00150] Схема А, стадия 3. 2-[1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид: К перемешиваемой смеси (2-[1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата лития (380 мг, 0,92 ммоль), 1,2-оксазол-4-амина (155 мг, 1,84 ммоль) и ДИПЭА (475 мг, 3,68 ммоль) в ДМФ (4,00 мл) добавляют ГАТУ (700 мг, 1,84 ммоль) порциями при 0°C, и смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь сразу очищают хроматографией с обращенной фазой (С18 силикагель; 0-100% ацетонитрил в воде) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 56% выход; смесь диастереомеров) в виде светло-желтого твердого вещества.

[00151] ИЭР-МС $m/z=479,0$ [M+H].

[00152] Смесь разделяют на четыре энантиомерных промежуточных соединения препаративной хиральной ВЭЖХ (CHIRAL ART Cellulose-SB; 20% EtOH в 1:1 гексан:МТБЭ+0,5% 2М NH₃ в MeOH) с получением 2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, 2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, 2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид и 2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид.

[00153] 1 элюируемый пик, 50 мг; 2 элюируемый пик, 63 мг; 3 элюируемый пик, 56 мг; 4 элюируемый пик, 52 мг выделяют в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС $m/z=(1 \text{ элюируемый пик}) 478,9$ [M+H], (2 элюируемый пик) 478,9 [M+H], (3 элюируемый пик) 478,9 [M+H] и (4 элюируемый пик) 478,9 [M+H].

[00154] Схема А, стадия 4. 2-[1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, Изомер 1 (Пример 2, Изомер 1): Смесь 2-[1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-

оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида (1 элюируемый пик) (50 мг, 0,10 ммоль) и бромид лития (136 мг, 1,56 ммоль) в ДМФ (2,5 мл) перемешивают в течение 3 ч при 95°C. Смесь охлаждают до КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (Колонка: Gemini-NX C18 AXAI Packed; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 38-70% В) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 40% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

[00155] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,34 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (м, J=14,8, 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 4H), 7,03 (м, 1H), 4,96 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 1,32 (д, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z=465,0 [M+H].

[00156] Схема А, стадия 4. 2-(1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, Изомер 2 (Пример 2, Изомер 2): В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают 2-(1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (2 элюируемый пик) (56 мг, 0,12 ммоль), бромид лития (151 мг, 1,76 ммоль) и ДМФ (2,80 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 3 часов при 95°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры и твердое вещество отфильтровывают. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка: Gemini-NX C18 AXAI Packed; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 38-70% В) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 49% выход) в виде белого твердого вещества.

[00157] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (д, J=2,5 Гц, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 7,74 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,29-7,16 (м, 3H), 7,02 (тд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,32 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,21 (дкв, J=13,1, 6,8 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,5 Гц, 2H). ИЭР-МС m/z=464,9 [M+H].

[00158] Схема А, стадия 4. 2-(1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид Изомер 3 (Пример 2, Изомер 3): В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают 2-(1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (3 элюируемый пик) (56 мг, 0,10 ммоль), бромид лития (151 мг, 1,76 ммоль), ДМФ (2,8 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 3 ч при 95°C. Смесь охлаждают до КТ, и твердое вещество отфильтровывают. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка: Gemini-NX C18 AXAI Packed; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 38-70% В) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества.

[00159] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (д, J=2,5 Гц, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 7,74 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,29-7,16 (м, 3H), 7,02 (тд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,32 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,21 (дкв, J=13,1, 6,8

Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,5 Гц, 2H). ИЭР-МС m/z=464,9 [M+H].

[00160] Схема А, стадия 4. 2-(1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид Изомер 4 (Пример 2, Изомер 4): В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают 2-(1-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (4 элюируемый пик) (52 мг, 0,11 ммоль), бромид лития (141 мг, 1,64 ммоль) и ДМФ (2,60 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 3 ч при 95°C. Смесь охлаждают до КТ и твердое вещество отфильтровывают. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка: Gemini-NX C18 AXAI Packed; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 38-70% В) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 41% выход) в виде белого твердого вещества.

[00161] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,34 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,06 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,19-7,07 (м, 4H), 7,06-6,99 (м, 1H), 4,97 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 1,32 (д, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z=464,9 [M+H].

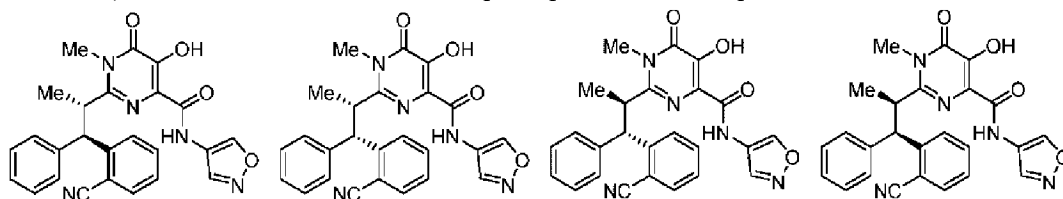
[00162] **Пример 3; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3 и Изомер 4**

[00163] 2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00164] 2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00165] 2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00166] 2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00167] Схема А, стадия 1. Этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат: В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу в атмосфере аргона помещают порошок цинка (828 мг, 12,6 ммоль) и ДМА (5,0 мл). Смесь перемешивают в течение 15 минут при 60°C. К этой смеси добавляют раствор дибромэтана (352 мг, 1,87 ммоль) и хлортриметилсилана (102 мг, 0,937 ммоль) в ДМА (2,0 мл) по каплям в течение более 15 минут при 50°C. Смесь перемешивают в течение 20 минут затем по каплям добавляют раствор (2-[бром(фенил)метил]бензонитрила) (1,70 г, 6,25 ммоль) в ДМА (3,0 мл) при КТ. Полученный раствор перемешивают в течение 1 часа при КТ. Супернатант, содержащий (бром[(2-цианофенил)(фенил)метил]цинк) используют в следующей фазе стадии 1.

[00168] В 40-мл герметично закрытой пробирке в атмосфере аргона, (этил 2-(1-бромэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат) (500 мг, 1,57 ммоль) растворяют в ДМА (5,0 мл). Раствор (бром[(2-цианофенил)(фенил)метил]цинка) в ДМА (10,0 мл) (получен как описано выше) затем добавляют по каплям при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивают в течение 2 часов при КТ. Реакцию затем гасят добавлением воды. Полученный раствор экстрагируют этилацетатом (3 × 20 мл) и органические слои объединяют и концентрируют. Неочищенный остаток очищают колоночной хроматографией с обращенной фазой (С18 колонка; 1:1 ацетонитрил:вода) с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, 68% выход) в виде белого твердого вещества.

[00169] ИЭР-МС $m/z=432,2$ [M+H].

[00170] Схема А, стадия 2. 2-[1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат лития: В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают этил 2-[1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат (460 мг, 1,07 ммоль), тетрагидрофуран (6,0 мл) и воду (4,0 мл). Затем добавляют гидрат гидроксида лития (90 мг, 2,13 ммоль) порциями при 0°C. Полученный раствор перемешивают в течение 1 часа при КТ. Полученную смесь концентрируют под вакуумом с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (460 мг) в виде светло-желтого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00171] ИЭР-МС: $m/z=404,2$ [M+H], M+H наблюдается для исходной кислоты.

[00172] Схема А, стадия 3. 2-[1-(2-Цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид: В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают 2-[1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат лития (460 мг, 1,12 ммоль), 1,2-оксазол-4-амин (189 мг, 2,25 ммоль), ГАТУ (641 мг, 1,69 ммоль) и ДМА (5,0 мл). Затем добавляют ДИПЭА (0,59 мл, 4,54 ммоль) по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивают в течение 2 часов при КТ. Реакционную смесь сразу очищают колоночной хроматографией с обращенной фазой (С18 колонка; 3:2 ацетонитрил:вода) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества.

[00173] ИЭР-МС $m/z=452,2$ [M+H].

[00174] Эту смесь (370 мг) разделяют на четыре стереоизомерных промежуточных соединения двумя циклами препаративной хиральной хроматографии. Первое разделение дает чистый изомер 1 и чистый изомер 4. Изомеры 2 и 3 получают в виде смеси и разделяют во втором хиральном разделении.

[00175] Первое разделение: Очистка хиральной хроматографией (Колонка: Regis (R, R)-Whelk-01; Подвижная фаза А: гексан (10 mM NH₃ в MeOH), Подвижная фаза В: ИПС; Градиент: 20% В - 20% В) дает два чистых изомера. Изомер 1 (1 элюируемый пик, 60 мг) и Изомер 4 (3 элюируемый пик, 65 мг) в виде белых твердых веществ. Два других изомера получают в виде смеси (2 элюируемый пик, 140 мг) и разделяют во втором

хиральном разделении.

[00176] Второе разделение: 2 пик из первого разделения (140 мг) очищают хиральной ВЭЖХ (Колонка: GreenSep Ethyl Pyridine II 120A; подвижная фаза: 70:30 гексан (0,1% ДЭА):ИПС) с получением Изомера 2 (1 элюируемый пик, 55 мг) и Изомера 3 (второй элюируемый пик, 60 мг) в виде белых твердых веществ.

[00177] Пример 3 Изомер 1: В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают 2-[1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид (изомер 1) (60 мг, 0,13 ммоль), бромид лития (222 мг, 2,56 ммоль) и ДМФ (3,0 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 3 часов при 95°C. Смесь охлаждают до КТ и твердое вещество отфильтровывают. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка: Gemini-NX C18 AXAI Packed; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 32 to 70% В) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества.

[00178] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,19-8,17 (м, 1H), 7,84-7,79 (м, 2H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,23-7,07 (м, 5H), 4,97 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,33 (дт, J=11,0, 6,1 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z=456,2 [M+H].

[00179] Пример 3 Изомер 2: В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают 2-[1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 2 (55 мг, 0,12 ммоль), бромид лития (204 мг, 2,34 ммоль), ДМФ (3,0 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 3 часов при 95°C. Смесь охлаждают до КТ и твердое вещество отфильтровывают. Неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (Колонка: Gemini-NX C18 AXAI Packed; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 32 to 70% В) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества.

[00180] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,82 (тд, J=7,1, 6,5, 1,5 Гц, 2H), 7,47 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 4H), 7,09-7,04 (м, 1H), 4,96 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,34-4,29 (м, 1H), 1,31 (д, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z=456,2 [M+H].

[00181] Пример 3, Изомер 3: В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают 2-[1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 3 (60 мг, 0,13 ммоль), бромид лития (222 мг, 2,56 ммоль), N, N-диметилформаид (3,0 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 3 часов при 95°C. Смесь охлаждают до КТ и твердое вещество отфильтровывают. Неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (Колонка: Gemini-NX C18 AXAI Packed; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 38-75% В) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 52% выход) в виде белого твердого вещества.

[00182] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,12 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,72-7,54 (м, 4H), 7,40 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 5,21 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,33 (дт, $J=12,9, 6,5$ Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,24 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ИЭР-МС $m/z=456,2$ [M+H].

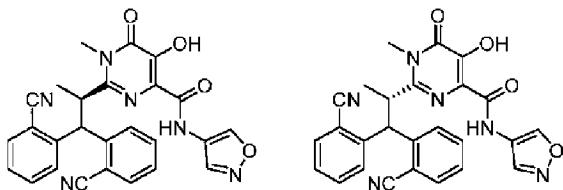
[00183] Пример 3, изомер 4: В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают 2-[1-(2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 4 (70 мг, 0,15 ммоль), бромид лития (259 мг, 2,98 ммоль), ДМФ (3,5 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 3 часов при 95°C. Смесь охлаждают до КТ и твердое вещество отфильтровывают. Неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (Колонка: Gemini-NX C18 AXAI Packed; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 35-73% В) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества.

[00184] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,11 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,92 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,40 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,27-7,21 (м, 2H), 5,21 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J=11,4, 6,5$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,25 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ИЭР-МС $m/z=456,2$ [M+H].

[00185] **Пример 4; Изомер 1, Изомер 2**

[00186] (S)-2-(1,1-бис(2-цианофенил) пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00187] (R)-2-(1,1-бис(2-цианофенил) пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00188] Промежуточные соединения, необходимые для получения указанных в заголовке соединений, получают согласно схеме А, стадии 1, 2 и 3 по методике, аналогичной описанной для Примеров 2 & 3.

[00189] Энантиомерные промежуточные соединения затем разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ ((Колонка: CHIRALPAK IG; Подвижная фаза А: 5:1 гексан:ДХМ+0,1% ДЭА, Подвижная фаза В: Этанол; Градиент: 30% В изократный) с получением элюируемого раньше изомера, (R)-2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (100 мг) и элюируемого позже изомера, (S)-2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид в виде белых твердых веществ.

[00190] Пример 4, Изомер 1: В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают (R)-2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-

1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (100 мг, 0,202 ммоль), бромид лития (350 мг, 4,00 моль), ДМФ (5,0 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 3 часов при 95°C. Смесь охлаждают до КТ и твердое вещество отфильтровывают. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XB ridge Shield RP18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода 0,05% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 45 60% В) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 25% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

[00191] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,11 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,98 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J =7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,79 (тд, J =7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (дд, J =8,0, 6,7 Гц, 2H), 7,53 (тд, J =7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,36 (т, J =7,6 Гц, 1H), 5,58 (д, J =10,8 Гц, 1H), 4,35 (дкв, J =13,0, 6,6 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 1,23 (д, J =6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС: m/z =481,1 [M+H].

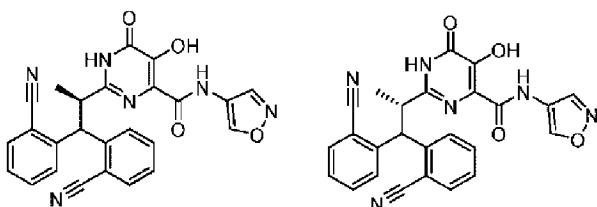
[00192] Пример 4, Изомер 2: В 40 мл герметично закрытую пробирку помещают (S)-2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (100 мг, 0,202 ммоль), бромид лития (350 мг, 4,03 ммоль), ДМФ (5,0 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 3 часов при 95°C. Смесь охлаждают до КТ и твердые вещества отфильтровывают. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XB ridge Shield RP18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода 0,05% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 45 60% В) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (33 мг, 34% выход).

[00193] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =11,11 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,98 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J =7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,79 (тд, J =7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (дд, J =8,0, 6,7 Гц, 2H), 7,53 (тд, J =7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,36 (т, J =7,6 Гц, 1H), 5,58 (д, J =10,8 Гц, 1H), 4,35 (дкв, J =13,0, 6,6 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 1,21 (д, J =6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z =481,2 [M+H].

[00194] **Пример 5; Изомер 1, Изомер 2**

[00195] (S)-2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00196] (R)-2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00197] Стадия 1

[00198] К перемешиваемому раствору (2-[(2-цианофенил)метил]бензонитрила) (9,07 г, 41,56 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране добавляют бис(триметилсилил)амид калия (1М в тетрагидрофуране) (45,72 мл, 45,72 ммоль, 1,10 экв.) при -60°C. Смесь

перемешивают в течение еще 0,5 часа. Полученный выше раствор добавляют к раствору 2-бромпропаннитрила (11,14 г, 83,121 ммоль, 2 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасят насыщенным хлоридом аммония (водн.) при 0°C. Водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют дихлорметаном/петролейным эфиром/этилацетатом (5:10:1) с получением 5,66 г 2-[2-циано-1-(2-цианофенил)-2-метилэтил]бензонитрила (выход 50%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[00199] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91-7,87 (м, 2H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 4,81 (д, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 1,30 (д, 3H).

[00200] Стадия 2

[00201] Смесь 2-[2-циано-1-(2-цианофенил)-2-метилэтил]бензонитрила (4,70 г, 17,32 ммоль, 1 экв.) и гидроксиламмония (50% в воде) (1,26 г, 19,05 ммоль, 1,1 экв.) в метаноле (70 мл) перемешивают в течение ночи при 50°C. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют с метанолом (70 мл). В полученный выше раствор добавляют диметилацетилендикарбоксилат (9,85 г, 69,29 ммоль, 4 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют дихлорметаном/петролейным эфиром/этилацетатом (5:10:3) с получением 2 г (1,4-диметил 2-[[[(Z)-[1-амино-2-[бис(2-цианофенил)метил]пропилиден]амино]окси]бут-2-ендиоата) (выход 20%) в виде коричнево-желтого твердого вещества.

[00202] ИЭР-МС m/z=447,3 [M+H]⁺. Рассчитанная ММ: 446,2

[00203] Стадия 3

[00204] Раствор 1,4-диметил 2-[[[(Z)-[1-амино-2-[бис(2-цианофенил)метил]пропилиден]амино]окси]бут-2-ендиоата (1,54 г, 3,449 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (80 мл) перемешивают в течение ночи при 140°C в атмосфере аргона. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: SunFire Prep C18 OBD Column, 19*150 мм, 5 мкм 10 нм; Подвижная фаза А: Вода (0,05% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 28% В - 57% В за 10 мин, 57% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,33;) с получением 275 мг метил 2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (выход 20%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС m/z=415,1 [M+H]⁺. Рассчитанная ММ: 414,1

[00205] Хиральное разделение

[00206] метил 2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат (255 мг) разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в

следующих условиях: Колонка: CHIRALCEL OD-H, 2*25 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех (0,1% ТФК)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 40 В - 40 В за 8 мин; 205/308 нм; ВУ1: 2,52; ВУ2: 4,92; Объем впрыска: 0,3 мл;

[00207] Первый пик (изомер 1) (метил 2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат) получают 95 мг в виде не совсем белого твердого вещества.

[00208] Второй пик (изомер 2) метил 2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат получают 91 мг в виде не совсем белого твердого вещества.

[00209] **Пример 5, Изомер 1**

[00210] К перемешиваемой смеси метил 2-[1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-гидрокси-6-оксо-1Н-пиримидин-4-карбоксилата, изомера 1 (88 мг, 0,212 ммоль, 1 экв.) и 1,2-оксазол-4-амин (53,56 мг, 0,637 ммоль, 3 экв.) в тетрагидрофуране (1,30 мл) добавляют хлорид изопропилмагния (2М в тетрагидрофуране) (0,53 мл, 1,06 ммоль, 5,00 экв.) по каплям при -78°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C в атмосфере аргона. Смесь подкисляют до pH=3 2М хлористоводородной кислотой. Смесь экстрагируют дихлорметаном, промывают насыщенным раствором соли. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях Колонка: (Gemini-NX C18 AXAI Packed, 21,2*150 мм 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (0,05% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 31 В - 69 В за 7 мин, 220/254 нм; ВУ1: 6,28) с получением 30,2 мг 2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (выход 30%) в виде не совсем белого твердого вещества.

[00211] ИЭР-МС m/z=467,3 [M+H]⁺. Рассчитанная ММ: 466,1

[00212] ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,79 (с, 1Н), 11,42 (с, 1Н), 10,50 (с, 1Н), 9,30 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н), 7,91-7,79 (м, 2Н), 7,74 (д, 1Н), 7,71-7,62 (м, 3Н), 7,55-7,51 (м, 1Н), 7,35 (с, 1Н), 5,24 (д, 1Н), 3,85-3,81 (м, 1Н), 1,31 (д, 3Н). значение эи: 100%

[00213] **Пример 5, Изомер 2**

[00214] К перемешиваемой смеси метил 2-[1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-гидрокси-6-оксо-1Н-пиримидин-4-карбоксилата, изомера 2 (89,00 мг, 0,215 ммоль, 1 экв.) и 1,2-оксазол-4-амин (54,17 мг, 0,645 ммоль, 3 экв.) в тетрагидрофуране (1,30 мл) добавляют хлорид изопропилмагния (2М в тетрагидрофуране) (0,54 мл, 1,08 ммоль, 5,00 экв.) по каплям при -78°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C в атмосфере аргона. Смесь подкисляют до pH=3 с 2М хлористоводородной кислотой. Смесь экстрагируют дихлорметаном, промывают насыщенным раствором соли. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях Колонка: (Gemini-NX C18 AXAI Packed, 21,2*150 мм 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (0,05%МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 31 В - 69 В за 7 мин;

220/254 нм; ВУ1: 6,28) с получением 36,0 мг 2-(1,1-бис(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида (выход 36%) в виде не совсем белого твердого вещества.

[00215] ИЭР-МС $m/z=467,3$ [M+H]⁺. Рассчитанная ММ: 466,1

[00216] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,79 (с, 1H), 11,42 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,89-7,79 (м, 2H), 7,74 (д, 1H), 7,71-7,62 (м, 3H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,24 (д, 1H), 3,85-3,81 (м, 1H), 1,31 (д, 3H). значение эи: 98,4%

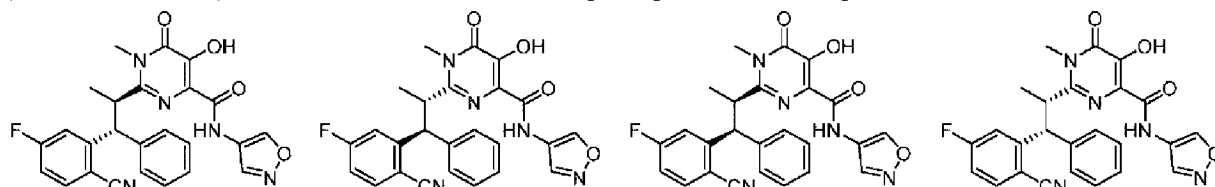
[00217] **Пример 6; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4**

[00218] 2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00219] 2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00220] 2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00221] 2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00222] Промежуточные соединения, необходимые для получения указанных в заголовке соединений, получают согласно схеме А, стадии 1, 2 и 3 по методике, аналогичной описанной для Примеров 2 & 3.

[00223] Промежуточное соединение, 2-(1-(2-циано-5-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (524 мг) разделяют на четыре стереоизомера препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB; Подвижная фаза А: 5:1 гексан: ДХМ+0,1% ДЭА), Подвижная фаза В: EtOH; Градиент:10% В изократный) с получением 1 элюируемого стереоизомера (73 мг), 2 элюируемого стереоизомера (63 мг), 3 элюируемого стереоизомера (91 мг) и 4 элюируемого стереоизомера (85 мг).

[00224] Пример 6, Изомер 1: В 40 мл пробирку добавляют (2-(1-(2-циано-5-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 1 (73 мг, 0,150 ммоль), бромид лития (260 мг, 2,99 ммоль) и ДМФ (4,0 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 95°C. Реакцию охлаждают до КТ и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: SunFire Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 49-61% В) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества.

[00225] ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,25 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 9,13 (с, 1H),

8,74 (с, 1Н), 7,76 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1Н), 7,29 (дд, J=6,9, 1,5 Гц, 4Н), 7,26-7,17 (м, 2Н), 7,11 (ддд, J=8,6, 7,7, 2,5 Гц, 1Н), 5,60-5,49 (м, 1Н), 3,93-3,80 (м, 1Н), 3,66 (с, 3Н), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3Н). ИЭР-МС: m/z=473,8 [M+H].

[00226] Пример 6, Изомер 2: В 40 мл пробирку добавляют 2-(1-(2-циано-5-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 2 (63 мг, 0,129 ммоль), бромид лития (224 мг, 2,59 ммоль) и ДМФ (4,0 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 95°C. Реакцию охлаждают до КТ и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: SunFire Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 49-69% В) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества.

[00227] ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,25 (с, 1Н), 9,59 (с, 1Н), 9,13 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 7,76 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1Н), 7,33-7,26 (м, 4Н), 7,25-7,17 (м, 2Н), 7,11 (ддд, J=8,5, 7,6, 2,5 Гц, 1Н), 5,56 (д, J=10,6 Гц, 1Н), 3,88 (дкв, J=13,7, 7,0 Гц, 1Н), 3,66 (с, 3Н), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3Н). ИЭР-МС: m/z=473,8 [M+H].

[00228] Пример 6, Изомер 3: В 40 мл пробирку добавляют 2-(1-(2-циано-5-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 3 (91 мг, 0,187 ммоль), бромид лития (324 мг, 3,73 ммоль) и ДМФ (4,0 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 95°C. Реакцию охлаждают до КТ и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: SunFire Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 49-69% В) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 26% выход) в виде белого твердого вещества.

[00229] ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,13 (с, 1Н), 10,44 (с, 1Н), 9,31 (с, 1Н), 8,89 (с, 1Н), 7,91 (дд, J=10,5, 2,5 Гц, 1Н), 7,73 (т, J=7,8 Гц, 3Н), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 2Н), 7,29 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 7,09 (тд, J=8,4, 2,5 Гц, 1Н), 5,26 (д, J=11,1 Гц, 1Н), 4,29 (дкв, J=13,2, 6,7 Гц, 1Н), 3,71 (с, 3Н), 1,21 (д, J=6,6 Гц, 3Н). ИЭР-МС: m/z=473,8 [M+H].

[00230] Пример 6, Изомер 4: В 40 мл пробирку добавляют 2-(1-(2-циано-5-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 4 (85 мг, 0,174 ммоль), бромид лития (303 мг, 3,49 ммоль) и ДМФ (4,00 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 95°C. Реакцию охлаждают до КТ и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: SunFire Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 49-69% В) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества.

[00231] ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (с, 1Н), 10,38 (с, 1Н), 9,24 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 7,84 (дд, J=10,4, 2,5 Гц, 1Н), 7,67 (д, J=7,5 Гц, 3Н), 7,35 (т, J=7,5 Гц, 2Н), 7,22 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 7,02 (тд, J=8,4, 2,4 Гц, 1Н), 5,19 (д, J=11,1 Гц, 1Н), 4,22 (дкв, J=12,9, 6,5 Гц, 1Н), 3,64 (с, 3Н), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 3Н). ИЭР-МС: m/z=473,8 [M+H].

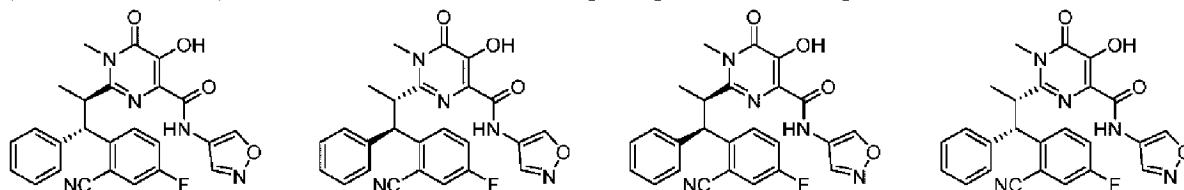
[00232] **Пример 7; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4**

[00233] 2-((1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00234] 2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00235] 2-((1R,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00236] 2-((1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00237] Промежуточные соединения, необходимые для получения указанных в заголовке соединений, получают согласно схеме А, стадии 1, 2 и 3 по методике, аналогичной описанной для Примеров 2 & 3.

[00238] 2-[1-(2-Циано-4-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид (750 мг) разделяют на четыре стереоизомера двумя циклами препаративной хиральной ВЭЖХ в следующих условиях. Первое разделение дает 1 элюируемый стереоизомер и 4 элюируемый стереоизомер в виде чистых соединений и 2 элюируемый и 3 элюируемый стереоизомеры получают в виде смеси, которую разделяют вторым циклом хиральной очистки.

[00239] Первое хиральное разделение. (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB; Подвижная фаза А: 1:1 гексан:МТБЭ=1:1+0,5% 2М NH₃-MeOH, Подвижная фаза В: EtOH; Градиент: 10% В изократный) дает 1 элюируемый стереоизомер (150 мг), смесь 2 элюируемого и 3 элюируемого стереоизомеров (330 мг) и 4 элюируемый стереоизомер (130 мг) в виде белых твердых веществ.

[00240] Второе хиральное разделение. смесь 2 элюируемого и 3 элюируемого стереоизомеров (330 мг) разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC; Подвижная фаза А: гексан (10 мМ NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: EtOH; Градиент: 50% В изократный) с получением 2 элюируемого стереоизомера (140 мг) и 3 элюируемого стереоизомера (100 мг) в виде белых твердых веществ.

[00241] Пример 7, Изомер 1: Раствор 2-[1-(2-циано-4-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомера 1 (120,0 мг, 0,246 ммоль) и бромида лития (321 мг, 3,69 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) перемешивают в течение 3 часов при 95°C в атмосфере азота. Смесь охлаждают до КТ и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 44-61% В) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 52% выход) в виде белого твердого вещества.

[00242] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,17 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,23 (дд, $J=9,0, 5,3$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=8,6, 2,9$ Гц, 1H), 7,73 (тд, $J=8,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 4H), 7,07 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J=11,2, 6,4$ Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 1,30 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=471,8$ [M-H].

[00243] Пример 7, Изомер 2: Раствор 2-[1-(2-циано-4-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида, изомера 2 (100 мг, 0,205 ммоль) и бромида лития (267 мг, 3,08 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) перемешивают в течение 4 часов при 95°C в атмосфере азота. Смесь охлаждают до КТ и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 39-68% В) с получением указанного в заголовке соединения (36,8 мг, 37% выход) в виде белого твердого вещества.

[00244] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,17 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,23 (дд, $J=8,9, 5,3$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=8,6, 2,8$ Гц, 1H), 7,73 (тд, $J=8,6, 2,9$ Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 4H), 7,08 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J=11,1, 6,4$ Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 1,30 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=474,1$ [M+H].

[00245] Пример 7, Изомер 3: Раствор 2-[1-(2-циано-4-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида, изомера 3 (100 мг, 0,205 ммоль) и бромида лития (267 мг, 3,08 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) перемешивают в течение 4 часов при 95°C в атмосфере азота. Смесь охлаждают до КТ и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 39-68% В) с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества.

[00246] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,97 (дд, $J=8,9, 5,2$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,61 (дд, $J=8,6, 2,9$ Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,40 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,28 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,26 (дд, $J=11,3, 6,4$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,22 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=474,1$ [M+H].

[00247] Пример 7, Изомер 4: Раствор 2-[1-(2-циано-4-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида, изомера 4 (120 мг, 0,246 ммоль) и бромида лития (321 мг, 3,69 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) перемешивают в течение 3 часов при 95°C в атмосфере азота. Смесь охлаждают до КТ и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 43-63% В) с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества.

[00248] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,97 (дд, $J=8,9, 5,2$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,61 (дд, $J=8,6, 2,8$ Гц, 1H), 7,46 (тд, $J=8,6, 2,9$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,28 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,27 (дд, $J=11,3, 6,5$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,22 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=471,9$

[M+H].

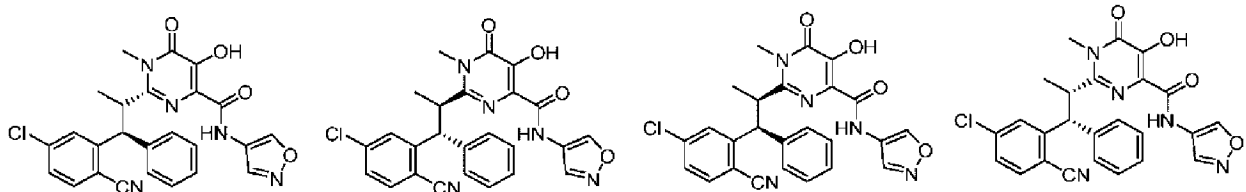
[00249] **Пример 8; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4**

[00250] 2-((1S,2S)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00251] 2-((1R,2R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00252] 2-((1S,2R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00253] 2-((1R,2S)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00254] Промежуточные соединения, необходимые для получения указанных в заголовке соединений, получают согласно схеме А, стадии 1, 2 и 3 по методике, аналогичной описанной для Примеров 2 & 3.

[00255] Диастереомеры затем разделяют препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep Fluorophenyl OBD Column; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: MeOH; Градиент: 20% MeOH изократный). Элюируемый раньше диастереомер представляет собой смесь 2-(1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 1, и 2-(1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 2 (240 мг). ИЭР-МС: $m/z=504,1$ [M+H]. Элюируемый позже диастереомер представляет собой смесь 2-(1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 3, и 2-(1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 4 (210 мг). ИЭР-МС: $m/z=504,1$ [M+H].

[00256] Элюируемый раньше диастереомер затем разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB; Подвижная фаза А: гексан (10 mM NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: EtOH; Градиент: 15% В изократный) с получением элюируемого раньше изомера, изомера 1 (79 мг) и элюируемого позже изомера, изомера 2 (55 мг) в виде белых твердых веществ.

[00257] Элюируемый позже диастереомер затем разделяют препаративной СЖХ хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRAL ART; Подвижная фаза А: гексан (10 mM NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: EtOH; Градиент: 25% В изократный) с получением элюируемого раньше изомера, изомера 3 (72 мг) и элюируемого позже изомера, изомера 4 (80 мг) в виде белых твердых веществ.

[00258] Пример 8, Изомер 1: В 40 мл пробирку добавляют 2-(1-(5-хлор-2-

цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 1 (79 мг, 0,157 ммоль), бромид лития (272 мг, 3,14 ммоль) и ДМФ (4,0 мл) при 95°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: SunFire Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 50-68% В) с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 47% выход) в виде белого твердого вещества.

[00259] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,09 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,33-7,19 (м, 2H), 5,23 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,35 (дт, $J=11,4, 6,4$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 1,23 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=489,9$ [M+H].

[00260] Пример 8, Изомер 2: В 40 мл пробирку добавляют 2-(1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-метокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 2 (55 мг, 0,109 ммоль), бромид лития (190 мг, 2,18 ммоль) и ДМФ (3,00 мл) при 95°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: SunFire Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 50-68% В) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг, 76% выход) в виде белого твердого вещества.

[00261] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,13 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,08 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,36-7,20 (м, 2H), 5,21 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,33 (дд, $J=11,3, 6,5$ Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,22 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=489,9$ [M+H].

[00262] Пример 8, Изомер 3: В 40 мл пробирку добавляют 2-(1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 3 (72 мг, 0,143 ммоль), бромид лития (248,16 мг, 2,858 ммоль, 20,00 экв.) и ДМФ (4,0 мл) при 95°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: САН; Градиент: 42-63% В) с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества.

[00263] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,14 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,37 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,28-7,12 (м, 4H), 7,12-7,03 (м, 1H), 4,98 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,37 (дкв, $J=12,6, 6,3$ Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 1,36-1,27 (м, 3H), 1,25 (д, $J=4,3$ Гц, 1H). ИЭР-МС: $m/z=489,9$ [M+H].

[00264] Пример 8, Изомер 4: В 40 мл пробирку добавляют 2-(1-(5-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 4 (80 мг, 0,159 ммоль), бромид лития (276 мг, 3,18 ммоль) и ДМФ (4,0 мл) при 95°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect

CSH Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент:42-63% В) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества.

[00265] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,18 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,36 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,28-7,14 (м, 4H), 7,09 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,37 (дкв, $J=12,7, 6,4$ Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 1,32 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=489,9$ [M+H].

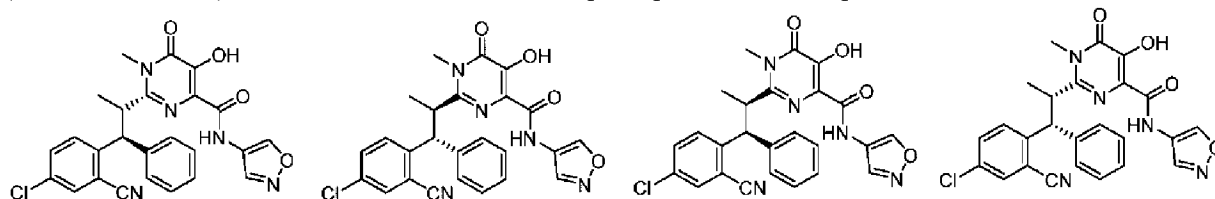
[00266] **Пример 9; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4**

[00267] 2-((1S,2S)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00268] 2-((1R,2R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00269] 2-((1S,2R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00270] 2-((1R,2S)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00271] Промежуточные соединения, необходимые для получения указанных в заголовке соединений, получают согласно схеме А, стадии 1, 2 и 3 по методике, аналогичной описанной для Примеров 2 & 3.

[00272] Смесь четырех стереоизомеров (600 мг) разделяют на четыре чистых энантиомера двумя циклами хиральной хроматографии. Первый цикл (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB; Подвижная фаза А: гексан (10 mM NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: EtOH; Градиент:30% В изократный) дает 2-(1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 1 (1 элюируемый изомер; 126 мг) и 2-(1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 4 (4 элюируемый изомер; 110 мг) в виде не совсем белых твердых веществ. Средний пик, содержащий другие два стереоизомера (260 мг) снова очищают хиральной хроматографией (Колонка: CHIRALPAK IC; Подвижная фаза А: (1:1 гексан:МТБЭ+0,1% ДЭА), Подвижная фаза В: EtOH; Градиент: 30% В изократный) с получением 2-(1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида, изомера 2 (1 элюируемый изомер; 84 мг) и 2-((1S,2S)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида, изомера 3 (2 элюируемый изомер; 65 мг) в виде не совсем белых твердых веществ. ИЭР-МС: $m/z=504,2$ [M+H].

[00273] Пример 9, Изомер 1: К перемешиваемой смеси 2-(1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-метокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 1 (120 мг, 0,238 ммоль) и ДМФ (6,00 мл) добавляют LiBr (414 мг, 4,762 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: Gemini-NX C18 AXAI Packed; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты), Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 5-52% В) с получением указанного в заголовке соединения (82 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z=488,0 [М-Н].

[00274] Пример 9, Изомер 2: К перемешиваемой смеси 2-(1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-метокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 2 (84 мг, 0,167 ммоль) и ДМФ (4,50 мл) добавляют LiBr (290 мг, 3,34 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 45 to 65% В) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z=488,0 [М-Н].

[00275] Пример 9, Изомер 3: К перемешиваемой смеси 2-(1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-метокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 3 (65 мг, 0,129 ммоль) и ДМФ (3,48 мл) добавляют LiBr (224 мг, 2,58 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 45-70% В) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z=488,0 [М-Н].

[00276] Пример 9, Изомер 4: К перемешиваемой смеси 2-(1-(4-хлор-2-цианофенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-метокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 4 (110 мг, 0,218 ммоль) и ДМФ (5,50 мл) добавляют LiBr (379 мг, 4,36 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18; Подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты), Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 5-50% В) с получением указанного в заголовке соединения (57 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z=488,0 [М-Н].

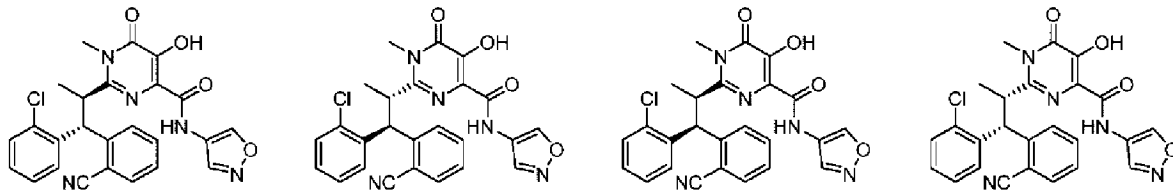
[00277] Пример 10; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4

[00278] 2-((1R,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00279] 2-((1S,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00280] 2-((1S,2R)-1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00281] 2-((1R,2S)-1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00282] Смесь четырех стереоизомеров 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид получают согласно схеме А, стадии 1, 2 и 3 по методике, аналогичной описанной для Примеров 2 & 3.

[00283] Диастереомеры затем разделяют препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep Fluorophenyl OBD Column; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: MeOH; Градиент: 5% - 59% MeOH). Элюируемый раньше пик представляет собой смесь 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 1 и 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 2 (190 мг). ИЭР-МС $m/z=503,9$ [M+H]. Элюируемый позже пик представляет собой смесь 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 3 и 2-(1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 4 (220 мг). ИЭР-МС $m/z=503,9$ [M+H].

[00284] Элюируемый раньше диастереомер затем разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IC-3; Подвижная фаза: 70:30 (1:1 Гексан:МТБЭ+0,1% диэтиламин):EtOH) с получением энантиомерных промежуточных соединений, изомера 1 (элюируемый раньше энантиомер, 73 мг) и изомера 2 (элюируемый позже энантиомер, 68 мг) в виде белых твердых веществ.

[00285] Элюируемый позже диастереомер затем разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK ID-3; Подвижная фаза А: 90:10 (1:1 Гексан:МТБЭ+0,1%ДЭА):EtOH) с получением энантиомерных промежуточных соединений, изомера 3 (элюируемый раньше энантиомер, 70 мг) и изомера 4 (элюируемый позже энантиомер, 60 мг) в виде белых твердых веществ.

[00286] Пример 10, Изомер 1: В 40-мл герметично закрытую пробирку добавляют 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 1 (73 мг, 0,145 ммоль), бромид лития (189 мг, 2,17 ммоль) и ДМФ (3,0 мл) при КТ и перемешивают в течение 2 ч при 95°C в атмосфере аргона. Смесь охлаждают до КТ. Неочищенный продукт очищают

препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты), Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 47-63% В) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг; 16% выход) в виде белого твердого вещества.

[00287] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,39 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,14-8,08 (м, 1H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,31 (дтд, $J=23,0, 7,5, 1,3$ Гц, 2H), 5,39 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 1,38 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=490,1$ [M+H].

[00288] Пример 10, Изомер 2: В 40-мл герметично закрытую пробирку добавляют 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 2 (73 мг, 0,145 ммоль), бромид лития (189 мг, 2,17 ммоль) и ДМФ (3,0 мл) при КТ и перемешивают в течение 2 часов при 95°C в атмосфере аргона. Смесь охлаждают до КТ. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: Вода 0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 47-63% В) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества.

[00289] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,39 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,15-8,06 (м, 1H), 7,72 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,66-7,53 (м, 2H), 7,49 (ддд, $J=7,2, 3,9, 2,6$ Гц, 2H), 7,40-7,23 (м, 2H), 5,39 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 1,38 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=490,1$ [M+H].

[00290] Пример 10, Изомер 3: В 40-мл герметично закрытую пробирку добавляют 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 3 (70 мг, 0,139 ммоль), бромид лития (181 мг, 2,08 ммоль) и ДМФ (3,00 мл) при КТ и перемешивают в течение 2 часов при 95°C в атмосфере аргона. Смесь охлаждают до КТ. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: SunFire Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: Вода 0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 47-70% В) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг; 19% выход) в виде белого твердого вещества.

[00291] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,88 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,95-7,82 (м, 2H), 7,82-7,68 (м, 2H), 7,66-7,44 (м, 1H), 7,33 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,17 (тд, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 5,61 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,36-4,20 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,17 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=490,1$ [M+H].

[00292] Пример 10, Изомер 4: В 40-мл герметично закрытую пробирку добавляют 2-[1-(2-хлорфенил)-1-(2-цианофенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 4 (60,0 мг, 0,119 ммоль, 1,00 экв.), бромид лития (155,1 мг, 1,79 ммоль, 15,00 экв.) и N, N-диметилформаид (3,00 мл) при комнатной температуре и перемешивают в течение 2 ч при 95°C в атмосфере аргона. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: SunFire Prep C18 OBD Column; Подвижная фаза А: Вода

0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 47-70% В) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16 мг, 12% выход).

[00293] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,88 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,93-7,83 (м, 2H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,73 (тд, $J=7,7$, 1,4 Гц, 1H), 7,49 (тд, $J=7,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,16 (тд, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 5,61 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,34-4,21 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,17 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ИЭР-МС: $m/z=490,1$ [M+H].

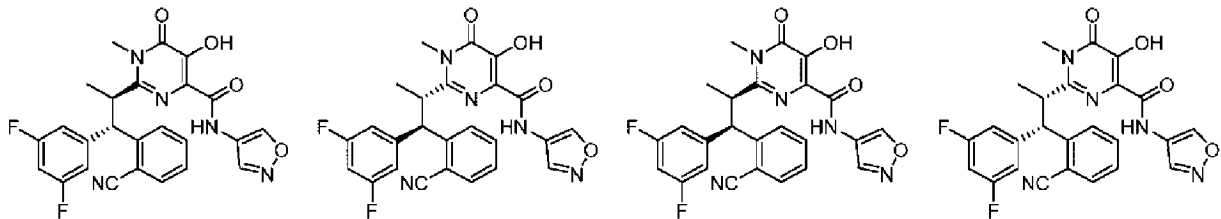
[00294] **Пример 11; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4**

[00295] 2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00296] 2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00297] 2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00298] 2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00299] Смесь четырех стереоизомеров 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксиамида получают согласно схеме А, стадии 1, 2 и 3 по методике, аналогичной описанной для Примеров 2 & 3.

[00300] Диастереомеры затем разделяют препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep Fluorophenyl OBD Column; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: MeOH; Градиент: 52-71% MeOH). Элюируемый раньше пик представляет собой смесь 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксиамида, изомера 1 и 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксиамида, изомера 2 (80 мг). ИЭР-МС $m/z=506,2$ [M+H]. Элюируемый позже пик представляет собой смесь 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксиамида, изомера 3 и 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксиамида, изомера 4 (120 мг). ИЭР-МС $m/z=506,2$ [M+H].

[00301] Элюируемый раньше диастереомер затем разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB; Подвижная фаза: 80:20 (1:1 Гексан:МТБЭ+0,1% диэтиламин):EtOH) с получением энантиомерных промежуточных соединений, изомера 1 (элюируемый раньше энантиомер элюируемого раньше

диастереомера, 20 мг) и изомера 2 (элюируемый позже энантиомер элюируемого раньше диастереомера, 20 мг) в виде белых твердых веществ.

[00302] Элюируемый позже диастереомер затем разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IC-3; Подвижная фаза: 90:10 (1:1 Гексан:МТБЭ+0,1% ДЭА):EtOH) с получением энантиомерных промежуточных соединений, изомера 3 (элюируемый раньше энантиомер элюируемого позже диастереомера, 40 мг) и изомер 4 (элюируемый позже энантиомер элюируемого позже диастереомера, 50 мг) в виде белых твердых веществ.

[00303] Пример 11, Изомер 1: В 40 мл пробирку добавляют 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 1 (20 мг, 0,044 ммоль), бромид лития (57 мг, 0,65 ммоль) и ДМФ (1,00 мл) при 95°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column; 50-70% ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС $m/z=492,2$ [M+H].

[00304] Пример 11, Изомер 2: В 40 мл пробирку добавляют 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 2 (20 мг, 0,044 ммоль), бромид лития (57 мг, 0,65 ммоль) и ДМФ (1,0 мл) при 95°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column; 50-70% ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 37% выход) в виде белого твердого вещества.

[00305] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,91-7,78 (м, 2H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,95 (т, J=9,4 Гц, 1H), 5,09 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=11,1, 6,5 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС $m/z=492,2$ [M+H].

[00306] Пример 11, Изомер 3: В 40 мл пробирку добавляют 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 3 (150 мг, 0,297 ммоль), бромид лития (387 мг, 4,45 ммоль) и ДМФ (5,0 мл) при 95°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column; 50-70% ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 68% выход) в виде белого твердого вещества.

[00307] ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 11,07 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,18 (т, J=9,4 Гц, 1H), 5,29 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС $m/z=492,2$ [M+H].

[00308] Пример 11, Изомер 4: В 40 мл пробирку добавляют 2-[1-(2-цианофенил)-1-

(3,5-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомер 4 (200 мг, 0,396 ммоль), бромид лития (515 мг, 5,94 ммоль) и ДМФ (6,0 мл) при 95°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column; 50-70% ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, 74% выход) в виде белого твердого вещества.

[00309] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,66-7,57 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,18 (т, J=9,4 Гц, 1H), 5,29 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,36-4,30 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z=492,2 [M+H].

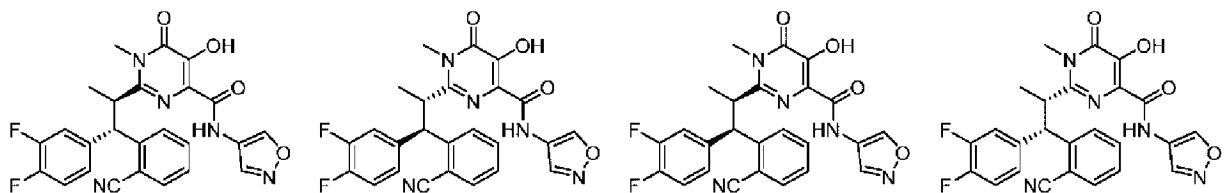
[00310] **Пример 12; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4**

[00311] 2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00312] 2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00313] 2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00314] 2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00315] Промежуточные соединения, необходимые для получения указанных в заголовке соединений, получают согласно схеме А, стадии 1, 2 и 3 по методике, аналогичной описанной для Примеров 2 & 3.

[00316] Диастереомеры 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид (1,21 г) разделяют препаративной ВЭЖХ (Колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD: Подвижная фаза А: Вода (0,1%МК), Подвижная фаза В: MeOH; Градиент: 70-75% В) с получением элюируемого раньше диастереомера (смесь изомера 1 и изомера 2) (180 мг) и элюируемого позже диастереомера (смесь изомера 3 и изомера 4) (680 мг).

[00317] Элюируемый раньше диастереомер (180 мг) разделяют на энантиомерные промежуточные соединения препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IC; Подвижная фаза А: гексан (10 mM NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: EtOH; Градиент: 30% В изократный) с получением элюируемого раньше изомера, 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид, изомера 1 (52 мг) и элюируемого позже изомера, 2-[1-(2-цианофенил)-1-

(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида, изомера 2 (59 мг) в виде не совсем белых твердых веществ.

[00318] Элюируемый позже диастереомер (320 мг) разделяют на энантиомерные промежуточные соединения препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC; Подвижная фаза А: 1:1 гексан:МТБЭ+0,5% 2М NH₃-MeOH, Подвижная фаза В: EtOH; Градиент: 10% В изократный) с получением элюируемого раньше изомера, 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида, изомера 3 (135 мг) и элюируемого позже энантиомера, 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида, изомера 4 (117 мг) в виде не совсем белых твердых веществ.

[00319] ИЭР-МС: $m/z=506,2$ [M+H].

[00320] Пример 12, Изомер 1: К перемешиваемому раствору 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида, изомера 1 (52 мг, 0,103 ммоль) в ДМФ (2,60 мл) добавляют LiBr (179 мг, 2,06 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: Kinetex EVO C18; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 45-58% В) с получением указанного в заголовке соединения (22,8 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z=492,2$ [M+H].

[00321] Пример 12, Изомер 2. К перемешиваемому раствору 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида, изомера 2 (59 мг, 0,117 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) добавляют LiBr (202,73 мг, 2,340 ммоль, 20,00 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: Kinetex EVO C18; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 45-58% В) с получением указанного в заголовке соединения (28,2 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z=492,1$ [M+H].

[00322] Пример 12, Изомер 3: К перемешиваемому раствору 2-[1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида, изомера 3 (135,00 мг, 0,267 ммоль) в ДМФ (6,7 мл) добавляют LiBr (464 мг, 5,340 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: Kinetex EVO C18; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 45-58% В) с получением указанного в заголовке соединения (85,6 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z=492,1$ [M+H].

[00323] Пример 12, Изомер 4: К перемешиваемому раствору 2-[(1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамида, изомера 4 (117 мг, 0,231 ммоль) в ДМФ (5,80 мл) добавляют LiBr (402 мг, 4,620 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 95°C. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и сразу очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: Kinetex EVO C18; Подвижная фаза А: Вода+0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза В: АЦН; Градиент: 45-58% В) с получением указанного в заголовке соединения (77,4 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z=492,1 [M+H].

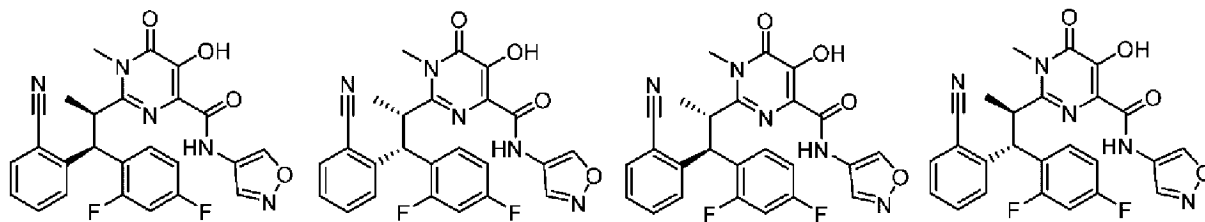
[00324] **Пример 13**

[00325] 2-((1R,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(2,4-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида

[00326] 2-((1S,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(2,4-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида

[00327] 2-((1S,2R)-1-(2-цианофенил)-1-(2,4-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида

[00328] 2-((1R,2S)-1-(2-цианофенил)-1-(2,4-дифторфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида



[00329] Указанные в заголовке соединения получают методами, по существу аналогичными тем, которые описаны в примерах 11 и 12.

[00330] Промежуточное соединение (2-(1-(2-цианофенил)-1-(2,4-дифторфенил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида) исходное разделение преп-ВЭЖХ, Колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD Column, 19*250, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (0,1%МК), Подвижная фаза В: MeOH-----Препаративная; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 2 В - 74 В за 2 мин, 74 В - 74 В за 10 мин; 254 нм; ВУ1: 8,48,10,21. Элюируемый раньше пик содержит изомеры 1 & 2; элюируемый позже пик содержит изомеры 3 & 4.

[00331] Элюируемый раньше пик из преп-ВЭЖХ разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IC, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А:HEX:MTБЭ=1:1 (1:1 (0,5% 2М NH₃-МЕОН), Подвижная фаза В:EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока:18 мл/мин; Градиент:30 В - 30 В за 9 мин; 210/300 нм; ВУ1: 5,95; ВУ2: 7,09; Объем впрыска: 0,7 мл; с получением отдельных Изомера 1 & Изомера 2

[00332] Элюируемый позже пик из преп-ВЭЖХ разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IC, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А:HEX:MTБЭ=1:1 (1:1 (0,5% 2М NH₃-МЕОН), Подвижная фаза В:EtOH--ВЭЖХ; Скорость

потока: 15 мл/мин; Градиент: 50 В - 50 В за 14 мин; 210/300 нм; ВУ1: 6,2; ВУ2: 10,8125; Объем впрыска: 2,5 мл; с получением отдельных Изомера 3 & Изомера 4

[00333] Последующее снятие защиты дает указанные в заголовке соединения в виде белых твердых веществ :

[00334] Пример 13, Изомер 1:

[00335] ИЭР-МС $m/z=492,1$ [M+H]

[00336] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,25 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,06-7,96 (м, 1H), 7,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65-7,53 (м, 2H), 7,31-7,16 (м, 3H), 5,36 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J=11,4, 6,4$ Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,32 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

[00337] Пример 13, Изомер 2 :

[00338] ИЭР-МС $m/z=492,1$ [M+H]

[00339] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,26 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,02 (кв, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,31-7,14 (м, 3H), 5,37 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J=11,4, 6,2$ Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,33 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

[00340] Пример 13, Изомер 3:

[00341] ИЭР-МС $m/z=492,1$ [M+H]

[00342] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,01 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,05 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,79 (тд, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,64 (кв, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (тд, $J=7,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,08 (тд, $J=10,0, 2,6$ Гц, 1H), 6,99 (м, $J=9,4, 6,8, 2,7$ Гц, 1H), 5,36 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,33 (дкв, $J=13,0, 6,5$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 1,22 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

[00343] Пример 13, Изомер 4 :

[00344] ИЭР-МС $m/z=492,1$ [M+H]

[00345] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,00 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,06 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,64 (кв, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,09 (тд, $J=10,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 5,36 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J=11,0, 6,4$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 1,23 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

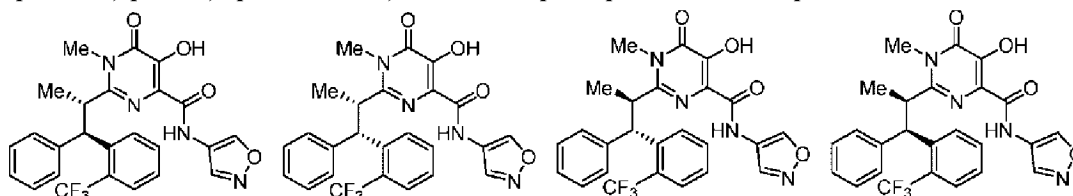
[00346] **Пример 14; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4**

[00347] 5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-2-((1R,2S)-1-фенил-1-(2-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00348] 5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-2-((1S,2S)-1-фенил-1-(2-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00349] 5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-2-((1S,2R)-1-фенил-1-(2-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00350] 5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-2-((1R,2R)-1-фенил-1-(2-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00351] По методике, аналогичной описанной для 2-(2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (Пример А), Схема В, стадии 1-6 используют для получения промежуточных соединений, требуемых для синтеза указанных в заголовке соединений.

[00352] Способ В, стадии 6 и 7: N-(Изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-2-(1-фенил-1-(2-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00353] К раствору метил 5-метокси-1-метил-6-оксо-2-(1-фенил-1-(2-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (2,80 г, 6,08 ммоль) в 1:1:1 MeOH:ТГФ:воде (60 мл) добавляют гидроксид натрия (0,267 г, 6,68 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при КТ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и совместно дистиллируют с метанолом (3×50 мл). Остаток промывают этилацетатом (2×30 мл) для удаления не полярных примесей и концентрируют с получением натриевой соли.

[00354] Натриевую соль с предыдущей стадии растворяют в ДМФ (25 мл) и ГАТУ (4,62 г, 12,2 ммоль) и добавляют изоксазол-4-амин (0,664 г, 7,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 45 минут при КТ. Затем добавляют ДИПЭА (2,360 г, 18,26 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов при КТ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г, 70% выход) в виде белого твердого вещества. Диастереомеры (0,9 г) разделяют препаративной ВЭЖХ с получением элюируемого раньше диастереомера (0,370 г) и элюируемого позже диастереомера (0,380 г).

[00355] Каждый из двух диастереомеров разделяют препаративной хиральной СЖХ (CHIRALCEL OJ-H; 10% MeOH в жидком CO₂+ 0,1% ДЭА) с получением энантиочистых промежуточных соединений. Изомер 1 (элюируемый раньше энантиомер элюируемого раньше диастереомера tR=3,71); изомер 2 (элюируемый позже энантиомер элюируемого раньше диастереомера: tR=4,21); изомер 3 (элюируемый раньше энантиомер элюируемого позже диастереомера: tR=3,28); изомер 4 (элюируемый позже энантиомер элюируемого позже диастереомера: tR=3,67).

[00356] Способ В, Стадия 8. 5-Гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-2-(1-фенил-1-(2-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (одинаковая методика для всех четырех стереоизомеров): К раствору N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-2-(1-фенил-1-(2-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (0,090 г, 0,17 ммоль) в сухом ДМФ (4 мл) добавляют бромид лития (0,213 г, 2,45 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревают и перемешивают при 80°C в течение 40 часов. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного

соединения. Остаток фильтруют через целит и очищают хроматографией с обращенной фазой (C18 колонка; ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (0,053 г, 60% выход) в виде твердого вещества.

[00357] Пример 14, изомер 1 (получен из элюируемого раньше энантиомера элюируемого раньше диастереомера с предыдущей стадии): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,22 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,38 (с, 3H), 4,15 -4,25 (м, 1H), 4,82 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,50 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,73-7,81 (м, 2H), 8,31 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 10,30 (шс, 1H), 11,09 (шс, 1H). ЖХМС: $m/z=499,01$ [M+1].

[00358] Пример 14, изомер 2 (получен из элюируемого позже энантиомера элюируемого раньше диастереомера с предыдущей стадии): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,20 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,69 (с, 3H), 4,09 -4,14 (м, 1H), 5,03 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,22-7,37 (м, 4H), 7,49-7,63 (м, 4H), 8,04 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,39 (шс, 1H), 11,09 (шс, 1H). ЖХМС: $m/z=499,00$ [M+1].

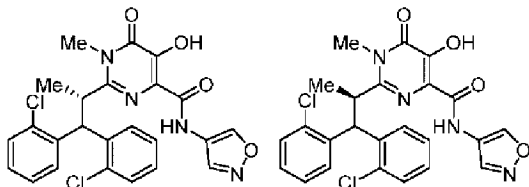
[00359] Пример 14, изомер 3 (получен из элюируемого раньше энантиомера элюируемого позже диастереомера с предыдущей стадии): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,20 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,69 (с, 3H), 4,05 -4,15 (м, 1H), 5,03 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,22-7,37 (м, 4H), 7,49-7,63 (м, 4H), 8,04 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 10,38 (шс, 1H), 11,09 (шс, 1H). ЖХМС: $m/z=499,00$ [M+1].

[00360] Пример 14, изомер 4 (получен из элюируемого позже энантиомера элюируемого позже диастереомера с предыдущей стадии): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,22 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,38 (с, 3H), 4,19 -4,23 (м, 1H), 4,82 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,04-7,22 (м, 5H), 7,50 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 10,32 (шс, 1H), 11,10 (шс, 1H). ЖХМС: $m/z=499,00$ [M+1].

[00361] Пример 15; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4

[00362] (S)-2-(1,1-бис(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00363] (R)-2-(1,1-бис(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00364] По методике, аналогичной описанной для 2-(2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, Пример А, Схема В, стадии 1-6 используют для получения промежуточных соединений, требуемых для синтеза указанных в заголовке соединений.

[00365] Схема В, Стадия 7: 2-(1,1-Бис(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид: К

перемешиваемому раствору 2-(1,1-бис(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата натрия (0,315 г, 0,67 ммоль) в сухом ДМФ (3,1 мл) добавляют ГАТУ (0,382 г, 1,00 ммоль), изоксазол-4-амин (0,067 г, 0,80 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 30 минут. Затем добавляют ДИПЭА (0,261 г, 2,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой (15 мл) и водный слой экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г, 60% выход).

[00366] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,20 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 4,10-4,20 (м, 1H), 5,57 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,25-7,28 (м, 3H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,62-7,67 (м, 2H), , 8,74 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 10,25 (шс, 1H). ЖХМС: $m/z=513,3$ [$M+1$].

[00367] Рацемическое указанное в заголовке соединение разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ (CHIRALPAK IC; 40% (MeOH:ИПС=50:50) в Гексане+0,1% ДЭА) с получением энантиоцистых промежуточных соединений в виде изомера 1 (1 элюируемый изомер) и изомера 2 (2 элюируемый изомер).

[00368] Схема В, стадия 8: (S)- и (R)-2-(1,1-бис(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изооксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид: К раствору 2-(1,1-бис(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-N-(изооксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомера 1 (0,05 г, 0,10 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляют бромид лития (0,085 г, 0,97 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревают в микроволновом реакторе при 180°C в течение 1 часа. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют. Остаток фильтруют через целит и очищают хроматографией с обращенной фазой (C18 колонка; ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (0,023 г, 47% выход) в виде твердого вещества. 2-(1,1-Бис(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-N-(изооксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид, изомер 2, получают по аналогичной методике.

[00369] Пример 15, изомер 1 (получают из элюированного раньше изомера на стадии 7): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,30 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,55 (с, 3H), 4,10-4,20 (м, 1H), 5,57 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,22-7,32 (м, 3H), 7,39 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,12 (шс, 1H), 11,13 (шс, 1H). ЖХМС: $m/z=499,1$ [$M+1$].

[00370] Пример 15, изомер 2 (получают из элюированного позже изомера на стадии 7): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,29 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,55 (с, 3H), 4,10-4,20 (м, 1H), 5,57 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,22-7,31 (м, 3H), 7,39 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 9,33 (с, 1H),

10,18 (шс, 1H), 11,13 (шс, 1H). ЖХМС: $m/z=499,1$ [M+1].

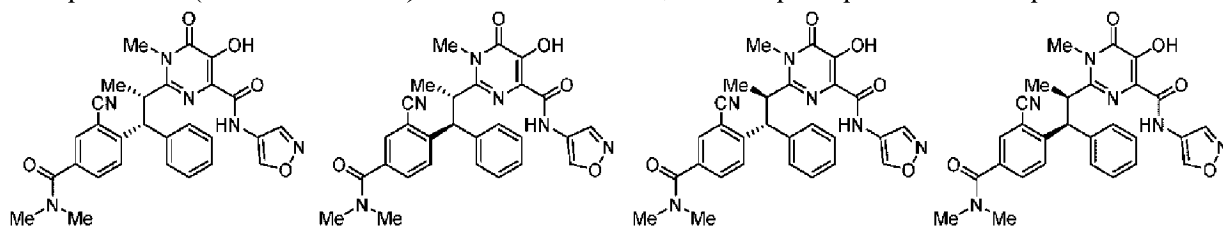
[00371] **Пример 16; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4**

[00372] 2-((1S,2R)-1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00373] 2-((1R,2S)-1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00374] 2-((1S,2S)-1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00375] 2-((1R,2R)-1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00376] Стадия-1: Метил 3-бром-4-(бромметил)бензоат:

[00377] В 500 мл 3-горлую круглодонную колбу, содержащую метил 3-бром-4-метилбензоат (10,00 г, 44 ммоль), N-бромсукцинимид (7,77 г, 44 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (200 мл) при КТ добавляют 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (2,15 г, 13 ммоль). После завершения добавления, полученную смесь нагревают до 80°C и облучают синим LED светом при перемешивании в течение 4 ч. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 10% EtOAc/пет. эфир). Фракции, содержащие продукт, собирают и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (8,20 г, 61% выход).

[00378] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,12 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

[00379] Стадия-2: Метил 4-бензил-3-бромбензоат:

[00380] В 250 мл 3-горлую круглодонную колбу, содержащую метил 3-бром-4-(бромметил)бензоат (5,00 г, 16,24 ммоль, 1,00 экв.), фенилбороновую кислоту (1,98 г, 16 ммоль), K₂CO₃ (4,49 г, 33 ммоль), растворенную в диметоксиэтаноле (100 мл) и H₂O (20 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,56 г, 0,49 ммоль). Эту реакционную смесь затем нагревают до 90°C и перемешивают в течение 4 ч, в этот момент ее охлаждают до КТ и концентрируют в вакууме. Полученную смесь разбавляют насыщенным раствором соли (100 мл) и продукт экстрагируют EtOAc, органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, затем концентрируют в вакууме. Неочищенную реакционную смесь затем очищают С18 флэш-хроматографией (60% - 70% ацетонитрил/H₂O) фракции, содержащие продукт, собирают и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта в виде желтого масла (2,0 г, 40% выход).

[00381] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,0, 1,8

Гц, 1Н), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,36-7,26 (м, 2Н), 7,29-7,19 (м, 3Н), 4,16 (с, 2Н), 3,86 (с, 3Н).

[00382] Стадия 3: 4-бензил-3-бромбензойная кислота:

[00383] В 100 мл круглодонную колбу, содержащую метил 4-бензил-3-бромбензоат (5,02 г, 16 ммоль), растворенный в MeOH (50 мл) и H₂O (10 мл), добавляют LiOH·H₂O (2,07 г, 49 ммоль). Полученную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч, в этот момент ее подкисляют до pH 6~7 с 1М HCl. Продукт затем экстрагируют EtOAc, объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме. Продукт собирают без дальнейшей очистки в виде желтого твердого вещества (4,70 г, 98% выход).

[00384] ИЭР-МС m/z: Рассч. 290,0, 292,0 найдено 291,0, 293,0 [M+H]

[00385] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,20 (с, 1Н), 8,09 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,88 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=8,5, 6,4 Гц, 2Н), 7,26-7,16 (м, 3Н), 4,15 (с, 2Н).

[00386] Стадия 4: 4-бензил-3-бром-N, N-диметилбензамид:

[00387] В 250 мл круглодонную колбу, содержащую 4-бензил-3-бромбензойную кислоту (4,70 г, 16 ммоль), гидрохлорид диметиламина (1,97 г, 24 ммоль) и ГАТУ (6,75 г, 18 ммоль), растворенные в N, N-диметилформамиде (60 мл), добавляют N, N-диизопропилэтиламин (10,41 г, 81 ммоль) по каплям при 0°C. Полученную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч, в этот момент ее разбавляют насыщенным раствором соли и продукт экстрагируют EtOAc. Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (20% - 30% EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде светло-желтого масла (5,02 г, 98% выход).

[00388] ИЭР-МС m/z: Рассч. 317,0, 319,0 найдено 318,0, 320,0 [M+H]

[00389] Стадия 5: 4-бензил-3-циано-N, N-диметилбензамид:

[00390] В 250 мл 3-горлую круглодонную колбу, содержащую 4-бензил-3-бром-N, N-диметилбензамид (5,00 г, 16 ммоль) и Zn(CN)₂ (2,40 г, 20,44 ммоль), растворенный в N, N-диметиланилине (60 мл) под N₂ добавляют Pd₂(dba)₃ (4,32 г, 4,71 ммоль), затем X-Phos (2,25 г, 4,71 ммоль). Полученную смесь затем нагревают до 110°C и перемешивают в течение 2 ч под атмосферой N₂. Смесь оставляют охлаждаться до кт, в этот момент ее гасят добавлением насыщенного раствора соли. Полученный раствор экстрагируют EtOAc, и органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученную неочищенную реакционную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/Пет. эфир 40%-50%), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде коричневого масла (98,72% выход).

[00391] ИЭР-МС m/z: Рассч. 264,1 найдено 265,2 [M+H]

[00392] Стадия-6: Этил 2-1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-

2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00393] К -78°C перемешиваемому раствору 4-бензил-3-циано-N, N-диметилбензамида (1,70 г, 6,43 ммоль), растворенному в ТГФ (10 мл), добавляют КНМДС (1,28 г, 6,43 ммоль) в ТГФ (6,4 мл) по каплям. Полученную смесь затем оставляют нагреваться до -50°C и перемешивают в течение еще 1 ч, в этот момент смесь охлаждают до -78°C и по каплям добавляют раствор этил 2-(1-бромэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (1,58 г, 4,95 ммоль) в ТГФ (10 мл). После завершения добавления, реакцию перемешивают в течение 2 ч, за это время ее оставляют нагреваться до КТ и затем гасят водой. Полученный раствор экстрагируют EtOAc (50 мл), и органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают С18 хроматографией с обращенной фазой (30% - 40% ацетонитрил/вода (0,1% МК) фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде белого твердого вещества.

[00394] Пик-1_D1 (элюируемый раньше пик, содержащий два отдельных энантиомера: изомер 1 и изомер2): 404,3 мг белого твердого вещества.

[00395] Пик-2_D2 (элюируемый позже пик, содержащий два отдельных энантиомера: изомер 3 и изомер4): 152,1 мг белого твердого вещества.

[00396] ИЭР-МС m/z: Рассч. 502,2 найдено 503,3 [M+H]

[00397] ИЭР-МС m/z: Рассч. 502,2 найдено 503,3 [M+H]

[00398] Стадия-7: 2-(1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат лития:

[00399] В 40 мл пробирку, содержащую этил 2-(1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат (0,220 г, 0,44 ммоль), растворенный в MeOH (4,00 мл) и H₂O (1,00 мл), при 0°C добавляют LiOH·H₂O (0,055 г, 1,31 ммоль). Полученную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч и затем концентрируют в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,171 г, 81% выход). Его переносят на обе диастереомерные смеси со стадии 6.

[00400] ИЭР-МС m/z: Рассч. 474,2 найдено 475,2 [M+H]

[00401] ИЭР-МС m/z: Рассч. 474,2 найдено 475,2 [M+H]

[00402] Стадия-8: 2-(1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00403] В 40 мл пробирку, содержащую 2-(1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат лития (0,171 г, 0,36 ммоль), гидроклорид изоксазол-4-амина (0,064 г, 0,53 ммоль) и ГАТУ (0,149 мг, 0,39 ммоль), растворенные в ДМФ (3 мл), по каплям добавляют N, N-диизопропилэтиламин (0,230 г, 1,78 ммоль) при 0°C. Полученную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч, в этот момент ее разбавляют насыщенным раствором соли и продукт экстрагируют EtOAc. Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над

Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт реакции очищают С18 хроматографией с обращенной фазой (20% - 60% ацетонитрил/вода (0,1% МК) фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,100 г, 52% выход).

[00404] ИЭР-МС m/z: Рассч. 540,2 найдено 541,3 [M+H]

[00405] Его переносят на обе диастереомерные смеси со стадии 7.

[00406] Каждый смешанный продукт разделяют преп-хиральной ВЭЖХ:

[00407] D1 - получен из элюируемого раньше пика со стадии 6 : Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-МЕОН), Подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30 В - 30 В за 10 мин; 220/300 нм; ВУ1: 6,56; ВУ2: 7,9625; Объем впрыска: 0,3 мл

[00408] Пик 1 (Изомер-1): ВУ 6,56 мин; с получением белого твердого вещества (85,1 мг)

[00409] Пик 2 (Изомер-2): ВУ 7,96 мин; с получением белого твердого вещества (87,0 мг)

[00410] D2: получен из элюируемого позже пика со стадии 6. Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Нех:МТБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-МЕОН), Подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20 В - 20 В за 16 мин; 220/300 нм; Объем впрыска: 0,15 мл

[00411] Пик 1 (Изомер-3): ВУ 10,06 мин; с получением белого твердого вещества (75,4 мг)

[00412] Пик 2 (Изомер-4): ВУ 11,99 мин; с получением белого твердого вещества (64,6 мг)

[00413] Стадия-9: 2-(1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид: К раствору 2-(1-(2-циано-4-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (0,085 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляют бромид лития (0,275 мг, 3,15 ммоль) при КТ. Реакционную смесь затем нагревают до 95°C в течение 1 ч. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (С18 колонка; ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (0,035 г, 42% выход) в виде белого твердого вещества. каждый изомер со стадии 8 обрабатывают по одинаковой методике.

[00414] Пример 16, Изомер-1: выделенный продукт в виде белого твердого вещества (0,035 г, 42% выход); >98% эи

[00415] ИЭР-МС m/z: Рассч. 526,2 найдено 526,9 [M+H]

[00416] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,18 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,26 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,91-7,81 (м, 2H), 7,28-7,14 (м, 4H), 7,13-7,04 (м, 1H), 5,00 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=11,1, 6,4 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[00417] Пример 16, Изомер-2: выделенный продукт в виде белого твердого вещества (0,030 г, 35% выход); >98% эи

[00418] ИЭР-МС m/z: Рассч. 526,2 найдено 526,9 [M+H]

[00419] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,18 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,26 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,27-7,14 (м, 4H), 7,13-7,03 (м, 1H), 5,00 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,34 (дкв, J=12,9, 6,3 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[00420] Пример 16, Изомер-3: выделенный продукт в виде белого твердого вещества (0,027 г, 37% выход); >98% эи

[00421] ИЭР-МС m/z: Рассч. 526,2 найдено 526,9 [M+H]

[00422] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,13 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,29 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,23 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,32 (дт, J=11,3, 6,3 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[00423] Пример 16, Изомер-4: выделенный продукт в виде белого твердого вещества (0,021 г, 34% выход); >98% эи

[00424] ИЭР-МС m/z: Рассч. 526,2 найдено 526,9

[00425] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,13 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 5,23 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=11,3, 6,6 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H).

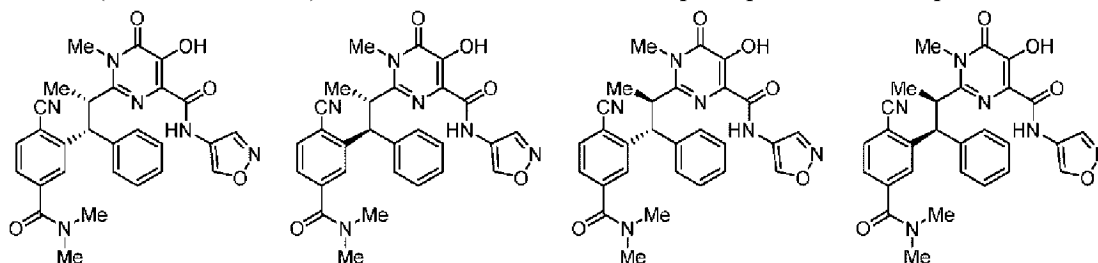
[00426] **Пример 17; Изомер 1, Изомер 2, Изомер 3, Изомер 4**

[00427] 2-((1S,2R)-1-(2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00428] 2-((1R,2S)-1-(2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00429] 2-((1S,2S)-1-(2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00430] 2-((1R,2R)-1-(2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00431] Стадия-1: Метил 3-(бромметил)-4-цианобензоат:

[00432] В 250-мл круглодонную колбу, содержащую метил 4-циано-3-метилбензоат (10,00 г, 57,1 ммоль), N-бромсукцинимид (20,32 г, 114 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (100 мл) при комнатной температуре добавляют 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (2,81 г, 17,1

ммоль) После завершения добавления полученную смесь нагревают до 80°C и облучают синим LED светом при перемешивании в течение 2 ч. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 20% EtOAc/пет. эфир). Фракции, содержащие продукт, собирают и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (12,2 г, 84% выход).

[00433] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,34-8,26 (м, 1H), 8,09-8,00 (м, 2H), 4,92 (с, 2H), 3,92 (с, 3H).

[00434] Стадия-2: Метил 3-бензил-4-цианобензоат:

[00435] В 250-мл круглодонную колбу, содержащую метил 3-(бромметил)-4-цианобензоат (6,10 г, 24,0 ммоль), фенилбороновую кислоту (2,93 г, 24,0 ммоль) и K₂CO₃ (6,64 г, 48,0 ммоль), растворенные в диметоксиэтаноле (50 мл) и H₂O (10 мл), добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,83 г, 0,720 ммоль). Эту реакционную смесь затем нагревают до 90°C и перемешивают в течение 1 ч, в этот момент ее охлаждают до КТ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт реакции затем очищают хроматографией на силикагеле (0% - 20% EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, собирают и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (3,9 г, 64% выход).

[00436] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,03-7,91 (м, 3H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 3H), 4,26 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

[00437] Стадия-3: 3-бензил-4-цианобензойная кислота:

[00438] В 250 мл круглодонную колбу, содержащую метил 3-бензил-4-цианобензоат (5,80 г, 23,1 ммоль) растворенный в MeOH (50 мл) и H₂O (10 мл) при 0°C добавляют LiOH·H₂O (1,94 г, 46,2 ммоль). Полученную смесь нагревают до КТ и перемешивают 3 ч, в этот момент ее подкисляют до pH 5~6 с 1M HCl. Продукт затем экстрагируют CH₂Cl₂ (3×50 мл), объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ затем концентрируют в вакууме. Продукт собирают и применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (желтое твердое вещество, 6 г).

[00439] Стадия-4. 3-бензил-4-циано-N, N-диметилбензамид:

[00440] 250 мл круглодонную колбу, содержащую 3-бензил-4-цианобензойную кислоту (5,80 г, 24,4 ммоль) и ГАТУ (18,6 г, 48,9 ммоль), растворенные в N, N-диметилформамиде (60 мл), охлаждают до 0°C и порциями добавляют гидрохлорид диметиламина (3,99 г, 48,9 ммоль), затем N, N-диизопропилэтиламин (21,3 мл, 165 ммоль). Полученную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч, в этот момент ее разбавляют водой (200 мл) и продукт экстрагируют CH₂Cl₂ (5×50 мл). Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 100% EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в

виде светло-желтого твердого вещества (5,8 г, 89% выход).

[00441] ИЭР-МС m/z Рассч. 264,1, найдено 265,2 [M+H]

[00442] Стадия-5: Этил 2-[1-[2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил]-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат:

[00443] К -78°C перемешиваемому раствору 3-бензил-4-циано-N, N-диметилбензамида (1,99 г, 7,54 ммоль), растворенного в ТГФ (50 мл), по каплям добавляют KHMDS (7,54 г, 7,55 ммоль, 1M в ТГФ). Полученную смесь затем оставляют нагреваться до -50°C и перемешивают в течение еще 1 ч, в этот момент смесь охлаждают до -78°C и по каплям добавляют раствор этил 2-(1-бромэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (1,72 г, 5,39 ммоль) в ТГФ (10 мл). После завершения добавления, реакцию перемешивают в течение 2 ч, за это время ее оставляют нагреваться до кт и затем гасят водой. Полученный раствор экстрагируют EtOAc (50 мл) и органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают С18 хроматографией с обращенной фазой (30% - 40% Ацетонитрил/вода (0,1% МК) фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в виде белого твердого вещества (2,1 г, 77% выход).

[00444] ИЭР-МС m/z: Рассч. 502,2, найдено 503,2 [M+H]

[00445] Стадия-6: 2-[1-[2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил]-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат лития:

[00446] В 40 мл пробирку, содержащую этил 2-[1-[2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил]-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат (1,50 г, 2,98 ммоль), растворенный в MeOH (12 мл) и H₂O (3 мл), при 0°C добавляют LiOH·H₂O (0,251 г, 5,97 ммоль). Полученную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч и затем концентрируют в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (1,6 г)

[00447] ИЭР-МС m/z: Рассч. 474,2, найдено 475,2 [M+H]

[00448] Стадия-7: 2-[1-[2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил]-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид:

[00449] В 100 мл круглодонную колбу, содержащую 2-[1-[2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил]-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат лития (1,50 г, 3,12 ммоль), гидрохлорид изоксазол-4-амина (0,753 г, 6,24 ммоль, 2 экв.) и ГАТУ (1,78 мг, 4,68 ммоль), растворенные в ДМФ (15 мл), по каплям добавляют N, N-диизопропилэтиламин (2,72 г, 15,6 ммоль) при 0°C. Полученную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч, в этот момент ее разбавляют насыщенным раствором соли и продукт экстрагируют EtOAc. Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (40% - 100% EtOAc/пет. эфир) фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют с получением продукта в

виде светло-желтого твердого вещества (0,705 г, 41% выход).

[00450] ИЭР-МС m/z: Рассч. 540,2, найдено 541,2 [M+H]

[00451] Разделение C18 хроматографией с обращенной фазой (20% - 55% Ацетонитрил/вода (0,1% МК)

[00452] Пик 1 D1 (элюируемый раньше пик, содержащий два отдельных энантиомера: изомер 1 и изомер 2): 480 мг белого твердого вещества

[00453] Пик 2 D2 (элюируемый позже пик, содержащий два отдельных энантиомера: изомер 3 и изомер 4): 114 мг белого твердого вещества

[00454] Дальнейшее разделение преп-хиральной-ВЭЖХ:

[00455] D1 (элюируемый раньше пик из предыдущего разделения): Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: Вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: Ацетонитрил; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 29% В - 56% В за 8 мин

[00456] Пик 1 (Изомер-1): с получением белого твердого вещества (104 мг)

[00457] Пик 2 (Изомер-2): с получением белого твердого вещества (107 мг)

[00458] D2 (элюируемый позже пик из предыдущего разделения): Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: Вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: Ацетонитрил; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 29% В - 56% В за 8 мин).

[00459] Пик 1 (Изомер-3): с получением белого твердого вещества (40 мг)

[00460] Пик 2 (Изомер-4): с получением белого твердого вещества (44 мг)

[00461] Стадия-9: (2-[1-(2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил)-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид: К раствору 2-[1-[2-циано-5-(диметилкарбамоил)фенил]-1-фенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид (0,104 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют бромид лития (0,334 мг, 3,84 ммоль, 20 экв.) при КТ. Реакционную смесь затем нагревают до 95°C в течение 1 ч. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют и остаток очищают C18 хроматографией с обращенной фазой (D1: 29-56% ацетонитрил в H₂O (0,1% МК); D2: 35-58% ацетонитрил в H₂O (0,1% МК)). Каждый изомер со Стадии 8 обрабатывают по-существу одинаковой методикой.

[00462] Пример 17, Изомер-1: выделенный продукт в виде белого твердого вещества (0,069 г, 67% выход); >98% эи

[00463] ИЭР-МС m/z: Рассч. 526,2, найдено 527,4 [M+H]

[00464] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,16 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,26-7,13 (м, 4H), 7,08 (т, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,37 (дд, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 1,31 (д, 3H).

[00465] Пример 17, Изомер-2: выделенный продукт в виде белого твердого вещества (0,076 г, 73% выход); >98% эи

[00466] ИЭР-МС m/z: Рассч. 526,2, найдено 527,3 [M+H]

[00467] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,16 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 9,35 (с, 1H),

8,92 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,26-7,13 (м, 4H), 7,10-7,06 (м, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,38 (дд, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 1,31 (д, 3H).

[00468] Пример 17, Изомер-3: выделенный продукт в виде белого твердого вещества (0,024 г, 60% выход); > 98% эи

[00469] ИЭР-МС m/z: Рассч. 526,2, найдено 527,1 [M+H]

[00470] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,17 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,73 (д, 2H), 7,67 (д, 1H), 7,41 (т, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,18 (дд, 1H), 5,22 (д, 1H), 4,32 (дд, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,24 (д, 3H).

[00471] Пример 17, Изомер-4: выделенный продукт в виде белого твердого вещества (0,026 г, 60% выход); >98% эи

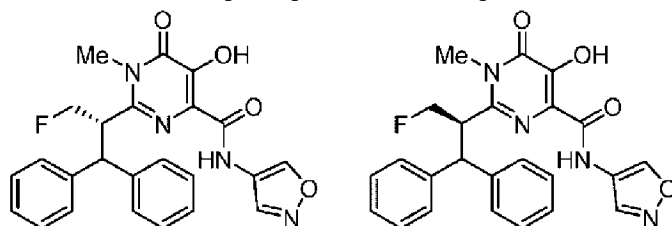
[00472] ИЭР-МС m/z: Рассч. 526,2, найдено 527,2 [M+H]

[00473] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,17 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,73 (д, 2H), 7,67 (д, 1H), 7,41 (т, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,18 (дд, 1H), 5,22 (д, 1H), 4,32 (дд, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,24 (д, 3H).

[00474] **Пример 18; Изомер 1, Изомер 2**

[00475] (S)-2-(3-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00476] (R)-2-(3-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00477] Стадия-1: N-бензгидрил-4-метилбензолсульфонамид:

[00478] К 0°C перемешиваемому раствору бензгидриламина (25,0 г, 136 ммоль) в CH₂Cl₂ (400 мл) добавляют п-толуолсульфонилхлорид (33,8 г, 177 ммоль), затем триэтиламин (27,6 г, 273 ммоль) по каплям в течение более 2 мин. Эту реакцию затем оставляют нагреваться до кт и перемешивают в течение 1 ч, в этот момент ее снова охлаждают до 0°C и гасят добавлением ледяной воды. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×300 мл), объединенный органический слой промывают водой затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт затем очищают хроматографией на силикагеле (20% EtOAc/пет. эфир) фракции, содержащие продукт, собирают и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (45 г, 98% выход).

[00479] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,72 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,54-7,47 (м, 2H), 7,22-7,12 (м, 12H), 5,54 (д, J=7,9 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H)

[00480] Стадия-2: Этил 2-циано-3,3-дифенилпропаноат:

[00481] К 0°C перемешиваемому раствору N-(дифенилметил)-4-метилбензолсульфонамида (41,0 г, 122 ммоль) и этилцианоацетата (17,9 г, 158 ммоль) в

СНCl₃ (500 мл) порциями добавляют треххлористый алюминий (16,2 г, 122 ммоль). После завершения добавления, реакцию нагревают до 80°C и перемешивают в течение ночи, в этот момент ее охлаждают до 0°C и гасят HCl (конц.) доводя реакцию до pH 5. Полученную смесь затем экстрагируют EtOAc (3×300 мл) и объединенные органические слои промывают водой, затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, собирают и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (30 г, 88% выход).

[00482] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,55-7,49 (м, 2H), 7,42-7,19 (м, 8H), 5,26 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,71 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,04-3,99 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H)

[00483] Стадия-3: 2-(гидроксиметил)-3,3-дифенилпропаннитрил:

[00484] К 0°C перемешиваемому раствору этил 2-циано-3,3-дифенилпропаноата (35,0 г, 125 ммоль), растворенного в этаноле (500 мл), порциями добавляют боргидрид натрия (23,7 г, 627 ммоль). После завершения добавления, реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение ночи, в этот момент ее охлаждают до 0°C и гасят ледяной водой. Полученную смесь экстрагируют СН₂Cl₂ (3×300 мл) и объединенные органические слои затем промывают водой, затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенную реакцию смесь очищают хроматографией на силикагеле (20% EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, собирают, и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (29 г, 98% выход)

[00485] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,51-7,46 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,31 (м, 4H), 7,24-7,17 (м, 2H), 5,35 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,33 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H).

[00486] Стадия 4: 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3,3-дифенилпропаннитрил.

[00487] К 0°C перемешиваемому раствору 2-(гидроксиметил)-3,3-дифенилпропаннитрила (15,0 г, 63 ммоль) в СН₂Cl₂ (400 мл) порциями добавляют имидазол (25,8 г, 379 ммоль), затем хлорид трет-бутилдиметилсилила (19,1 г, 126 ммоль). После завершения добавления, реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 4 ч, в этот момент ее затем разбавляют водой и продукт экстрагируют EtOAc (3×300 мл). Объединенный органический слой промывают водой затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт реакции очищают хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, собирают и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (18,8 г, 85% выход).

[00488] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,54-7,49 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,26-7,19 (м, 2H), 4,32 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,68 (дд, J=10,2, 3,4 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=10,2, 5,5 Гц, 1H), 0,88 (с, 9H), 0,01 (д, J=10,5 Гц, 6H).

[00489] Стадия-5: 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-N'-гидрокси-3,3-дифенилпропанамид:

[00490] К перемешиваемой смеси 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3,3-дифенилпропаннитрила (18,0 г, 51 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляют гидрохлорид гидроксилamina (5,1 г, 154 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 16 часов, в этот момент ее охлаждают до КТ и разбавляют водой (100 мл). Продукт затем экстрагируют EtOAc (2×100 мл) и объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом натрия затем концентрируют в вакууме, полученный неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00491] Стадия-6: диметил 2-(((Z)-1-амино-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3,3-дифенилпропилиден)амино)окси)бут-2-ендиоат:

[00492] Раствор 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-N'-гидрокси-3,3-дифенилпропанамид в MeOH (100 мл) охлаждают до 0°C. К охлажденному раствору по каплям добавляют диметилацетилендикарбоксилат (29,1 г, 205,0 ммоль). Полученную смесь оставляют нагреваться до КТ и перемешивают в течение 4 часов, в этот момент растворитель удаляют в вакууме и неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, собирают и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (17,1 г)

[00493] ИЭР-МС m/z: Рассч. 526,2, найдено 526,3 [M+H].

[00494] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,44-7,32 (м, 4H), 7,29 (м, 2H), 7,25-7,14 (м, 3H), 7,14-7,07 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,04 (д, J=38,2 Гц, 1H), 5,47 (д, J=29,1 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=22,0, 12,4 Гц, 1H), 3,74 (д, J=7,8 Гц, 3H), 3,62 (д, J=20,5 Гц, 3H), 3,49-3,43 (м, 1H), 3,37-3,19 (м, 2H), 0,80 (д, J=3,3 Гц, 9H), -0,02 - -0,17 (м, 6H).

[00495] Стадия-7: Метил 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00496] Диметил 2-(((Z)-1-амино-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3,3-дифенилпропилиден)амино)окси)бут-2-ендиоат (18,0 г, 34 ммоль) растворяют в о-ксилоле (900 мл) и нагревают до 140°C в течение 4 часов. После завершения, реакцию охлаждают до КТ и затем концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (5% MeOH/CH₂Cl₂), фракции, содержащие продукт, собирают и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (13 г, 77% выход)

[00497] ИЭР-МС m/z: Рассч. 495,2, найдено 494,2 [M+H]

[00498] Стадия-8: Метил 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00499] К перемешиваемому раствору метил 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (2,5 г, 5 ммоль) и K₂CO₃ (1,4 г, 10 ммоль) в ДМФ (40 мл) по каплям добавляют йодметан (1,4 г, 10 ммоль). Полученную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 6 ч, в этот момент ее охлаждают до КТ и разбавляют водой (400 мл). Продукт экстрагируют EtOAc

(3×300 мл), и объединенный органический слой промывают водой затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (3% MeOH/CH₂Cl₂), фракции, содержащие продукт, собирают и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (2,3 г, 87% выход).

[00500] ИЭР-МС m/z: Рассч. 522,3, найдено 523,3 [M+H]⁺

[00501] Стадия-9: Метил 2-(3-гидрокси-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00502] К 0°C перемешиваемому раствору метил 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (3,2 г, 6 ммоль), растворенного в ТГФ (20 мл), по каплям добавляют фторид тетрабутиламмония (12,2 мл, 12 ммоль). Полученную реакционную смесь затем нагревают до КТ и перемешивают в течение 6 ч, в этот момент ее разбавляют водой (200 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывают водой затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт реакции очищают хроматографией на силикагеле (20% EtOAc/пет. эфир), фракции, содержащие продукт, собирают и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (1,6 г, 89% выход).

[00503] ИЭР-МС m/z: Рассч. 408,2, найдено 409,1 [M+H]⁺

[00504] Стадия-10: Метил 2-(3-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00505] К 0°C перемешиваемому раствору метил 2-(3-гидрокси-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,6 г, 1,5 ммоль), растворенного в CH₂Cl₂ (10 мл), по каплям добавляют N, N-диэтил-1,1,1-трифтор-4-сульфанамин (0,474 г, 2,9 ммоль). Полученную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 6 ч, в этот момент ее гасят ледяной водой, и продукт экстрагируют CH₂Cl₂ (3×300 мл). Объединенный органический слой промывают водой, затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (30% EtOAc/пет. эфир), продукт выделяют в виде желтого твердого вещества (0,420 г, 70% выход).

[00506] ИЭР-МС m/z: Рассч. 410,2, найдено 411,1 [M+H]⁺.

[00507] Стадия-11: 2-(3-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновая кислота:

[00508] К 0°C раствору метил 2-(3-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,300 г, 0,73 ммоль), растворенного в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл), добавляют гидроксид триметилолова (0,264 г, 1,5 ммоль). Полученную смесь нагревают до 65°C и перемешивают в течение 3,5 часов, затем охлаждают до КТ и фильтруют, промывают EtOAc (2×10 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта, который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки (0,240 г, 48% выход).

[00509] ИЭР-МС m/z: Рассч. 396,1, найдено 397,3 [M+H]

[00510] Стадия-12: 2-(3-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00511] К 0°С перемешиваемому раствору 2-(3-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоновой кислоты (0,240 г, 0,35 ммоль) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амина (0,064 г, 0,53 ммоль) в ДМФ (3 мл) по каплям добавляют ГАТУ (0,471 г, 1,24 ммоль), затем N, N-диизопропилэтиламин (0,404 г, 3,12 ммоль) при 0°С. Полученную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч, в этот момент ее разбавляют насыщенным раствором соли и продукт экстрагируют EtOAc. Органические слои собирают и объединяют затем промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (5% MeOH/CH₂Cl₂).

[00512] ИЭР-МС m/z: Рассч. 462,2, найдено 463,3 [M+H]

[00513] Энантиомеры этого продукта разделяют преп-хиральной-ВЭЖХ:

[00514] Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А:Hex:MTБЭ=1:1 (0,5% 2М NH₃-МЕОН), Подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20 В - 20 В за 8 мин; 220/300 нм; Объем впрыска: 0,3 мл; количество прогонов:16.

[00515] Пик 1 (Изомер-1, элюируемый раньше пик): ВУ 4,28 мин; с получением белого твердого вещества (52 мг)

[00516] Пик 2 (Изомер-2, элюируемый позже пик): ВУ 5,52 мин; с получением белого твердого вещества (48 мг)

[00517] Стадия-13: 2-(3-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00518] К раствору 2-[3-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил]-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид (0,045 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,5 мл) добавляют бромид лития (0,299 мг, 3,44 ммоль, 15 экв.) при КТ. Реакционную смесь затем нагревают до 95°С в течение 1 ч. После завершения реакции, реакцию смесь концентрируют и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (колонка Gemini-NX C18 AXAI Packed, 21,2*150 мм 5 мкм; 45% - 78% ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения. Оба энантиомера обрабатывают по существу одинаковой методикой.

[00519] Пример 18, Изомер 1 (получен из элюируемого раньше пика со стадии 11): выделенный продукт в виде белого твердого вещества (0,031 г, 71% выход); >98% эи

[00520] ИЭР-МС m/z: Рассч. 448,2, найдено 449,3 [M+H]

[00521] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,39 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,33-7,23 (м, 3H), 7,14 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,07-7,00 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 4,73 (кв, J=11,6 Гц, 2H), 4,67-4,48 (м, 1H), 3,49 (с, 3H).

[00522] ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО): δ -220,31.

[00523] Пример 18, Изомер 2 (получен из элюируемого позже пика со стадии 11):

выделенный продукт в виде белого твердого вещества (0,032 г, 73% выход); >97% эи

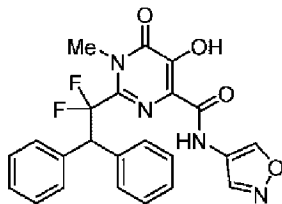
[00524] ИЭР-МС m/z: Рассч. 448,2, найдено 449,3 [M+H]

[00525] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,39 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,33-7,23 (м, 3H), 7,14 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,07-7,00 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 4,73 (кв, J=11,6 Гц, 2H), 4,67-4,48 (м, 1H), 3,49 (с, 3H).

[00526] ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО): δ -220,31.

[00527] **Пример 19**

[00528] 2-(1,1-дифтор-2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00529] Стадия 1: метил 2-(2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат (700 мг, 1,85 ммоль, 1 экв.) и (диметилсилил)(триметилсилил)амид лития(I) (402,37 мг, 2,41 ммоль, 1,3 экв.) в тетрагидрофуране (7 мл) при -78°C в атмосфере аргона перемешивают в течение 0,5 ч при -70°C. В вышеуказанную смесь по каплям добавляют N-(бензолсульфонил)-N-фторбензолсульфонамид (758,27 мг, 2,41 ммоль, 1,3 экв.) при -78°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1,5 ч от -78°C до кт. Реакцию гасят водой/льдом при 0°C. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют этилацетат/петролевым эфиром (1:5) с получением метил 2-(1-фтор-2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (400 мг, 54,6%) , который сразу используют в следующей реакции.

[00530] ИЭР-МС m/z=396,9 [M+H].

[00531] Стадия 2: метил 2-(1-фтор-2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилат (900,00 мг, 2,27 ммоль, 1,00 экв.) и (диметилсилил)(триметилсилил)амид лития(I) (759,77 мг, 4,54 ммоль, 2 экв.) в тетрагидрофуране (10,00 мл, 123,43 ммоль, 54,37 экв.) при -78°C в атмосфере аргона перемешивают в течение 0,5 ч при -70°C. В вышеуказанную смесь добавляют N-(бензолсульфонил)-N-фторбензолсульфонамид (1431,81 мг, 4,54 ммоль, 2,00 экв.) по каплям при -78°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч от -78°C до кт. Реакцию гасят водой/льдом при 0°C. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют этилацетат/петролевым эфиром (1:5) с

получением метил 2-(1,1-дифтор-2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (200 мг, 21,26%) в виде темно-желтого масла.

[00532] ИЭР-МС $m/z = 415,2$ [M+H].

[00533] Стадия 3: К перемешиваемой смеси метил 2-(1,1-дифтор-2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоксилата (250,00 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.) и гидроксида триметилолова (1091,92 мг, 6,03 ммоль, 10,00 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (6,00 мл). Полученную смесь перемешивают в течение еще 3,5 ч при 70°C. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают этилацетатом (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт используют на следующей стадии сразу без дальнейшей очистки.

[00534] ИЭР-МС $m/z = 401,0$ [M+H]

[00535] Стадия 4: К перемешиваемой смеси 2-(1,1-дифтор-2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-6-оксопиримидин-4-карбоновой кислоты (250,00 мг, 0,62 ммоль, 1,00 экв.) и гидрохлорида 1,2-оксазол-4-амин (112,90 мг, 0,94 ммоль, 1,50 экв.) в N, N-диметилформамиде (3,00 мл) добавляют ГАТУ (471,20 мг, 1,24 ммоль, 2,00 экв.) и N, N-диизопропилэтиламин (403,50 мг, 3,12 ммоль, 5 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой/льдом при 0°C. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3×30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (этилацетат/петролейный эфир 1:1) с получением (2-(1,1-дифтор-2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид) (107 мг, 42,8%) в виде темно-желтого твердого вещества.

[00536] Стадия 5: К перемешиваемой смеси 2-(1,1-дифтор-2,2-дифенилэтил)-5-метокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид (107,00 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) и бромида лития (298,83 мг, 3,44 ммоль, 15,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (4,00 мл). Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при 95°C. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Неочищенный продукт (107 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Gemini-NX C18 AXAI Packed, 21,2*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (0,05%МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 52 В - 70 В за 8 мин; 254/220 нм; ВУ1: 6,93;) с получением Примера 19 (2-(1,1-дифтор-2,2-дифенилэтил)-5-гидрокси-1-метил-N-(1,2-оксазол-4-ил)-6-оксопиримидин-4-карбоксамид) (58,6 мг, 54,76%) в виде не совсем белого твердого вещества.

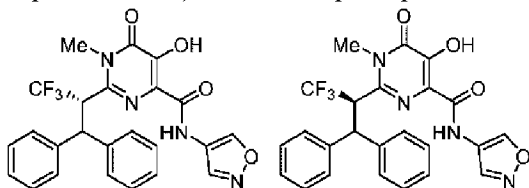
[00537] ИЭР-МС $m/z = 453,0$ [M+H]

[00538] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 4H), 7,31 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 4H), 7,24-7,18 (м, 2H), 5,90 (т, J=18,9 Гц, 1H), 3,62 (т, J=2,2 Гц, 3H).

[00539] **Пример 20; Изомер 1, Изомер 2**

[00540] (S)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-2-(1,1,1-трифтор-3,3-дифенилпропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксаимид

[00541] (R)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-2-(1,1,1-трифтор-3,3-дифенилпропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксаимид



[00542] Схема В, стадии 6 и 7. 5-метокси-1-метил-6-оксо-2-(1,1,1-трифтор-3,3-дифенилпропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат лития: К перемешиваемому раствору метил 5-метокси-1-метил-6-оксо-2-(1,1,1-трифтор-3,3-дифенилпропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,160 г, 0,36 ммоль) в 1:1:1 MeOH:ТГФ:Воде (4,8 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (0,043 г, 1,05 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревают и перемешивают при 50°C в течение 8 часов. После завершения реакции, реакцию смесь концентрируют досуха. Остаток совместно дистиллируют с толуолом (2×10 мл). Твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,18 г, неочищенное), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $m/z=433,35$ [M+1]

[00543] К перемешиваемому раствору 5-метокси-1-метил-6-оксо-2-(1,1,1-трифтор-3,3-дифенилпропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата лития (0,180 г, 0,41 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ГАТУ (0,624 г, 1,64 ммоль) и изоксазол-4-амин (0,136 г, 1,61 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа и затем добавляют ДИПЭА (0,319 г, 2,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляют холодной водой (15 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 82% выход) в виде рацемической смеси.

[00544] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,65 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 4,68-4,72 (м, 1H), 4,95 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,17-7,25 (м, 4H), 7,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 8,54 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 9,23 (с, 1H). ЖХМС: $m/z=499,3$ [M+1]. Амид NH не наблюдается.

[00545] Рацемическое указанное в заголовке соединение разделяют препаративной хиральной СЖХ (CHIRALPAK AD-H, 25% (50:50 MeOH:ИПС) в жидком $\text{CO}_2+0,1\%$ ДЭА с получением энантиомерных промежуточных соединений. Изомер 1 (элюируемый раньше энантиомер: $t_R=3,99$ минут); и изомер 2 (элюируемый позже энантиомер $t_R=4,53$ минут).

[00546] Схема В, стадия 8. 5-Гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-2-(1,1,1-трифтор-3,3-дифенилпропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксаимид: К раствору N-

(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-2-(1,1,1-трифтор-3,3-дифенилпропан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид (0,058 г, 0,12 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавляют бромид лития (0,07 г, 0,81 ммоль) при КТ и реакционную смесь нагревают и перемешивают при 80°C в течение 48 часов. После завершения реакции, реакционную смесь сразу очищают хроматографией с обращенной фазой (С18 колонка; ацетонитрил в воде+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, 44% выход). Оба стереоизомера получают по одинаковой методике.

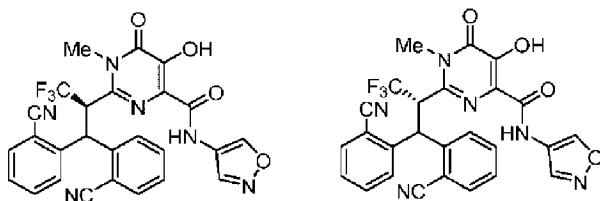
[00547] Пример 20, изомер 1 (получен из элюируемого раньше изомера на предыдущей стадии): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,72 (с, 3H), 5,39-5,45 (м, 2H), 7,02 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,82 (д, J=7,6 Гц, 2H), 9,03 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 11,61 (с, 1H). ЖХМС: m/z=485,2 [M+1].

[00548] Пример 20, изомер 2 (получен из элюируемого позже изомера на предыдущей стадии): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,72 (с, 3H), 5,37-5,45 (м, 2H), 7,0 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,48 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,82 (д, J=7,6 Гц, 2H), 9,03 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 11,61 (с, 1H). ЖХМС: m/z=485,2 [M+1].

[00549] Пример 21; Изомер 1, Изомер 2

[00550] (S)-2-(3,3-бис(2-цианофенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид

[00551] (R)-2-(3,3-бис(2-цианофенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид



[00552] Стадия-1: Этил 5-метокси-1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00553] Смесь этил 2-хлор-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (30 г, 121,95 ммоль), триметилбороксина (40,77 мл, 50% масс./масс. в ТГФ, 146,34 ммоль), карбоната цезия (119,2 г, 365,8 ммоль) в диоксане (300 мл) продувают в течение 10 минут газообразным аргоном. В реакционную смесь добавляют прекатализатор S-Phos Palladium G3 (4,75 г, 6,1 ммоль) и продувание продолжают в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревают в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 45 минут. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), в реакционную смесь добавляют воду (300 мл) и экстрагируют ДХМ (2×600 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (250 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с получением чистого указанного в заголовке соединения (21 г, 76%) в

виде светло-желтого твердого вещества.

[00554] ЖХМС: m/z 227,2 [M+H].

[00555] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,28 (т, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,29 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H).

[00556] Стадия-2: Этил 2-(бромметил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00557] Смесь этил 5-метокси-1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (21 г, 92,9 ммоль), N-бромсукцинимид (18,19 г, 102,2 ммоль) и АИБН (1,52 г, 9,29 ммоль) в 1,2 дихлорэтаноле (210 мл) нагревают при 90°C в течение 3 часов в атмосфере газообразного аргона. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры (как только дибромный продукт наблюдается на ТСХ), добавляют воду (200 мл). Реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном (2×300 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с получением чистого указанного в заголовке соединения (16,5 г, 58%).

[00558] ЖХМС: m/z 305,0 [M+H] и 307,0 [M++2].

[00559] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,29 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,31 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,65 (с, 2H).

[00560] Стадия-3: Этил 2-(2,2-бис(2-цианофенил)этил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00561] Раствор 2,2'-метиленидибензонитрила (7,52 г, 34,5 ммоль) в ТГФ (35 мл) охлаждают до 0°C в атмосфере азота. 1M LiHMDS в ТГФ (34,5 мл, 34,5 ммоль) добавляют по каплям при 0°C в течение 10 минут, и реакционную смесь перемешивают в течение еще 10 минут. Этил 2-(бромметил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат (7 г, 23,02 ммоль) в ТГФ (105 мл) добавляют по каплям при 0°C в течение 10 минут, и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение еще 15 минут. После завершения реакции (подтверждают ТСХ), добавляют 10% водный раствор хлорида аммония (150 мл) и реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (2×500 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (500 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с ОФ с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (1,6 г, 15%).

[00562] ЖХМС: m/z 443,39 [M+H].

[00563] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 1,20 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,68 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,17 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 5,38 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,67 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,82 (д, $J=7,6$ Гц, 2H).

[00564] Стадия-4: Этил 2-(3,3-бис(2-цианофенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилат:

[00565] Раствор этил 2-(2,2-бис(2-цианофенил)этил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (1,6 г, 3,61 ммоль) в ТГФ (16 мл) охлаждают до 0°C в атмосфере азота. 1M LiHMDS в ТГФ (5,42 мл, 5,42 ммоль) добавляют по каплям при -78°C, и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 минут. Реагент Тогни-П (2,47 г, 4,69 ммоль) добавляют порциями при -78°C в течение 5 минут, и перемешивание продолжают при -78°C в течение 30 минут. После завершения реакции (подтверждают ТСХ), добавляют 10% водный раствор хлорида аммония (50 мл) и реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с ОФ с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,45 г, 37%).

[00566] ЖХМС: m/z 511,7 [M+H].

[00567] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 1,33 (т, J=6,8 Гц, 3H), 3,33 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,30 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 5,56 (м, 1H), 5,87 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,68-7,73 (м, 3H), 7,90 (т, J=6,8 Гц, 2H), 8,05 (д, J=8,0 Гц, 1H).

[00568] Стадия-5: 2-(3,3-бис(2-цианофенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00569] Раствор этил 2-(3,3-бис(2-цианофенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксилата (0,45 г, 0,88 ммоль), изооксазоламина (0,089 г, 1,05 ммоль) в толуоле (4,5 мл) охлаждают до 0°C. Раствор триметилалюминия (0,9 мл, 2M в толуоле, 1,76 ммоль) добавляют при 0°C. Реакционную смесь нагревают и перемешивают при 80°C в течение 1 часа при облучении микроволнами. После завершения реакции (подтверждают ТСХ), реакционную смесь загружают на колонку RP gold и очищают с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,09 г, 18%).

[00570] ЖХМС: (способ J): ВУ 3,927 мин; m/z 549,0 [M+H].

[00571] Способ хиральной ВЭЖХ:

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

[00573] Изомер-1_ЖХМС: (первый элюируемый изомер) m/z 549,4 [M+H].

[00574] Изомер-2_ЖХМС: (второй элюируемый изомер) m/z 549,4 [M+H].

[00575] Хиральная ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1): ВУ=4,07; FR-2 (Изомер-2): ВУ=4,57

[00576] Стадия-6: 2-(3,3-бис(2-цианофенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-гидрокси-N-(изоксазол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид:

[00577] К раствору 2-(3,3-бис(2-цианофенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамида (0,035

г, 0,063 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) добавляют бромид лития (0,055 г, 0,633 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают и перемешивают при 130°C в течение 1 часа при микроволновом облучении. После завершения реакции (подтверждают ТСХ), реакционную смесь загружают на колонку RP gold и очищают с применением ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,008 г, 26%).

[00578] Изомер-1_ЖХМС: (получен из элюируемого раньше изомера предшественника) m/z 535,41 [M+H].

[00579] Изомер-2_ЖХМС: ((получен из элюируемого позже изомера предшественника) m/z 535,41 [M+H].

[00580] Изомер-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,69 (с, 3H), 5,60-5,76 (м, 1H), 6,14 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,73-7,80 (м, 3H), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 11,19 (с, 1H).

[00581] Изомер-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,70 (с, 3H), 5,60-5,77 (м, 1H), 6,15 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,74-7,81 (м, 3H), 7,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 11,20 (с, 1H).

[00582] ВЭЖХ: FR-1 (Изомер-1, 8 мг): ВУ=5,21 (97%); FR-2 (Изомер-2, 8 мг): ВУ=5,20 (99%).

Биохимический анализ hTREX1

[00583] Эффективность соединения оценивают с помощью флуоресцентного анализа, измеряющего деградацию специального субстрата дцДНК, имеющего пару флуорофор-гаситель на противоположных цепях. Деградация дцДНК высвобождает свободный флуорофор для получения флуоресцентного сигнала. В частности, 7,5 мкл полноразмерного TREX1 человека с N-концевой меткой His-Tev (экспрессированного в *E. coli* и очищенного своими силами) в реакционном буфере (50 mM Трис, 150 mM NaCl, 2 mM DTT, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (масс./об.) Tween-20, 5 mM MgCl₂, pH 7,4) добавляют в 384-луночный планшет Black ProxiPlate Plus (PerkinElmer), который уже содержит соединение (150 нл) в различных концентрациях в виде 10-точечной кривой доза-ответ в ДМСО. Планшет инкубируют при 25°C в течение 4 часов. Реакции инициируют добавлением 7,5 мкл субстрата дцДНК (цепь А: 5' TEX615/GCT AGG CAG 3'; цепь В: 5' CTG CCT AGC/IAbRQSp (Integrated DNA Technologies)) в реакционный буфер. Конечные концентрации составляют 4 пМ TREX1, 60 нМ субстрата дцДНК в реакционном буфере с 1,0% ДМСО (об./об.). Через 18 часов при 25°C, реакции гасят добавлением 2 мкл 500 mM ЭДТК. Конечные концентрации в погашенной реакции составляют 3,5 пМ TREX1, 53 нМ ДНК и 59 mM ЭДТК в объеме 17 мкл. После 5-минутной инкубации при комнатной температуре, планшеты считывают с помощью планшетного ридера EnVision (PerkinElmer), измеряя флуоресценцию при 615 нм после возбуждения светом с 570 нм. Значения IC₅₀ рассчитывают путем сравнения измеренной флуоресценции при 615 нм с

контрольными лунками, предварительно гашеными ЭДТК (100% ингибирование) и контролями без ингибитора (0% ингибирование), используя нелинейную четырехпараметрическую аппроксимацию методом наименьших квадратов и либо Genedata, либо GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.).

Биохимический анализ mTREX1

[00584] Эффективность соединения оценивают с помощью флуоресцентного анализа, измеряющего деградацию специального субстрата дцДНК, имеющего пару флуорофор-гаситель на противоположных цепях. Деградация дцДНК высвобождает свободный флуорофор для получения флуоресцентного сигнала. В частности, 7,5 мкл полноразмерного TREX1 мыши с N-концевой меткой His-Tev (экспрессированного в *E. coli* и очищенного своими силами) в реакционном буфере (50 mM Трис, 150 mM NaCl, 2 mM DTT, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (масс./об.) Tween-20, 5 mM MgCl₂, pH 7,4) добавляют в 384-луночный планшет Black ProxiPlate Plus (PerkinElmer), который уже содержит соединение (150 нл) в различных концентрациях в виде 10-точечной кривой доза-ответ в ДМСО. Планшет инкубируют при 25°C в течение 4 часов. Реакции инициируют добавлением 7,5 мкл субстрата дцДНК (цепь А: 5' TEX615/GCT AGG CAG 3'; цепь В: 5' CTG CCT AGC/IAbRQSp (Integrated DNA Technologies)) в реакционный буфер. Конечные концентрации составляют 6 пМ TREX1, 60 нМ субстрата дцДНК в реакционном буфере с 1,0% ДМСО (об./об.). Через 18 часов при 25°C, реакции гасят добавлением 2 мкл 500 mM ЭДТК. Конечные концентрации в погашенной реакции составляют 5,3 пМ TREX1, 53 нМ ДНК и 59 mM ЭДТК в объеме 17 мкл. После 5-минутной инкубации при комнатной температуре, планшеты считывают с помощью планшетного ридера EnVision (PerkinElmer), измеряя флуоресценцию при 615 нм после возбуждения светом с 570 нм. Значения IC₅₀ рассчитывают путем сравнения измеренной флуоресценции при 615 нм с контрольными лунками, предварительно гашеными ЭДТК (100% ингибирование) и контролями без ингибитора (0% ингибирование), используя нелинейную четырехпараметрическую аппроксимацию методом наименьших квадратов и либо Genedata, либо GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.).

Биохимический анализ hTREX2

[00585] Эффективность соединения оценивают с помощью флуоресцентного анализа, измеряющего деградацию специального субстрата дцДНК, имеющего пару флуорофор-гаситель на противоположных цепях. Деградация дцДНК высвобождает свободный флуорофор для получения флуоресцентного сигнала. В частности, 7,5 мкл полноразмерного TREX2 человека с N-концевой меткой His-Tev (остатки M44-A279, экспрессированного в *E. coli* и очищенного своими силами) в реакционном буфере (50 mM Трис, 150 mM NaCl, 2 mM DTT, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (масс./об.) Tween-20, 5 mM MgCl₂, pH 7,4) добавляют в 384-луночный планшет Black ProxiPlate Plus (PerkinElmer), который уже содержит соединение (150 нл) в различных концентрациях в виде 10-точечной кривой доза-ответ в ДМСО. Планшет инкубируют при 25°C в течение 4 часов. Реакции инициируют добавлением 7,5 мкл субстрата дцДНК (цепь А: 5' TEX615/GCT AGG CAG

3'; цепь В: 5' CTG CCT AGC/IAbRQSp (IDT)) в реакционный буфер. Конечные концентрации составляют 50 пМ TREX1, 60 нМ субстрата дцДНК в реакционном буфере с 1,0% ДМСО (об./об.). Через 18 часов при 25°C, реакции гасят добавлением 2 мкл 500 мМ ЭДТК. Конечные концентрации в погашенной реакции составляют 44 пМ TREX1, 53 нМ ДНК и 59 мМ ЭДТК в объеме 17 мкл. После 5-минутной инкубации при комнатной температуре, планшеты считывают с помощью планшетного ридера EnVision (PerkinElmer), измеряя флуоресценцию при 615 нм после возбуждения светом с 570 нм. Значения IC50 рассчитывают путем сравнения измеренной флуоресценции при 615 нм с контрольными лунками, предварительно гашеными стоп-буфером (100% ингибирование) и контролями без ингибитора (0% ингибирование), используя нелинейную четырехпараметрическую аппроксимацию методом наименьших квадратов и либо Genedata, либо GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.).

Таблица 7. Биохимические данные IC50 hTREX1 и mTREX1 и биохимическая селективность для hTREX1 по сравнению с hTREX2.

[00586] hTREX1 IC₅₀: A=<0,001 мкМ; B=0,001-0,01 мкМ; C=0,01-0,1 мкМ; D=>0,1 мкМ. mTREX1 IC₅₀: A=<0,001 мкМ; B=0,001-0,01 мкМ; C=>0,01 мкМ. Селективность hTREX1 к hTREX2: A=<25-кратная селективность для hTREX1, B=25-50-кратная селективность для hTREX1, C=>50-кратная селективность для hTREX1

	hTREX1 IC50	mTREX1 IC50	Селективность hTREX1 к hTREX2
Пример А	D	C	A
Пример В	D	C	A
Пример 1 Изомер 1	D	C	A
Пример 1 Изомер 2	B	C	A
Пример 2 Изомер 1	B	C	A
Пример 2 Изомер 2	C	C	A
Пример 2 Изомер 3	A	B	B
Пример 2 Изомер 4	D	C	A
Пример 3 Изомер 1	B	C	B
Пример 3 Изомер 2	D	C	A
Пример 3 Изомер 3	D	C	A
Пример 3 Изомер 4	A	B	B
Пример 4 Изомер 1	B	C	C
Пример 4 Изомер 2	A	A	C
Пример 5 Изомер 1	A	B	B
Пример 5 Изомер 2	B	C	
Пример 6 Изомер 1	B	C	C

Пример 6 Изомер 2	D	C	
Пример 6 Изомер 3	D	C	A
Пример 6 Изомер 4	A	B	B
Пример 7 Изомер 1	A	C	C
Пример 7 Изомер 2	D	C	A
Пример 7 Изомер 3	D	C	
Пример 7 Изомер 4	A	B	B
Пример 8 Изомер 1	D	C	
Пример 8 Изомер 2	A	B	C
Пример 8 Изомер 3	B	C	C
Пример 8 Изомер 4	C	C	B
Пример 9 Изомер 1	B	C	C
Пример 9 Изомер 2	D	C	B
Пример 9 Изомер 3	D	C	
Пример 9 Изомер 4	A	A	B
Пример 10 Изомер 1	A	A	C
Пример 10 Изомер 2	C	C	B
Пример 10 Изомер 3	A	B	C
Пример 10 Изомер 4	A	B	C
Пример 11 Изомер 1	D	C	
Пример 11 Изомер 2	B	C	C
Пример 11 Изомер 3	A	A	B
Пример 11 Изомер 4	B	B	A
Пример 12 Изомер 1	B	C	C
Пример 12 Изомер 2	D	C	
Пример 12 Изомер 3	A	A	B
Пример 12 Изомер 4	C	C	A
Пример 13 Изомер 1	A	A	C
Пример 13 Изомер 2	A	B	C
Пример 13 Изомер 3	C	C	B
Пример 13 Изомер 4	D	C	
Пример 14 Изомер 1	D	C	A
Пример 14 Изомер 2	B	C	C
Пример 14 Изомер 3	D	C	

Пример 14 Изомер 4	В	С	В
Пример 15 Изомер 1	А	А	С
Пример 15 Изомер 2	Д	С	А
Пример 16 Изомер 1	В	С	
Пример 16 Изомер 2	Д	С	
Пример 16 Изомер 3	Д	С	А
Пример 16 Изомер 4	А	А	В
Пример 17 Изомер 1	С	С	А
Пример 17 Изомер 2	Д	С	
Пример 17 Изомер 3	А	В	В
Пример 17 Изомер 4	С	С	
Пример 18 Изомер 1	С	С	А
Пример 18 Изомер 2	Д	С	
Пример 19	С	С	В
Пример 20 Изомер 1	С	С	А
Пример 20 Изомер 2	Д	С	А
Пример 21 Изомер 1	А	В	С
Пример 21 Изомер 2	С	С	С

Анализ клеток hTREX1 НСТ116

[00587] Двойные клетки НСТ116 (Invivogen, San Diego, CA, USA) получены из клеточной линии колоректальной карциномы человека НСТ116. Клетки отобраны для стабильной интеграции репортерных генов SEAP и люциферазы, экспрессия которых находится под контролем 5 элементов тандемного ответа для NF- κ B/AP1 и STAT1/STAT2, соответственно. Эту клеточную линию используют для мониторинга индукции интерферона I типа и последующей передачи сигнала путем измерения активности люциферазы Luc 2 , секретируемой в культуральной среде.

[00588] Клетки НСТ116 высевают в 96-луночные планшеты по 40000 клеток/луночку в 100 мкл DMEM с добавлением 10% FBS и 25 мМ Нерес (pH 7,2-7,5). После отстаивания в течение ночи, клетки обрабатывают TREX1i в течение 4 ч (максимальная фракция ДМСО составляет 0,1%), затем 1 мкг/мл рестриктазных фрагментов pBR322/BstNI (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA) трансфицируют Липофектаминол LTX (ThermoFisher, Grand Island, NY, USA) в соответствии с рекомендациями руководства по продукту. Коротко, Липофектамин LTX (0,35 мкл/луночку) разводят в OptiMEM (5 мкл/луночку). pBR322/BstNI (100 нг/луночку) разводят в OptiMEM (5 мкл/луночку) перед добавлением реагента Plus (0,1 мкл/100 нг ДНК). После 5-минутной инкубации при комнатной температуре, смесь ДНК по каплям смешивают с разбавленным Липофектаминол LTX. После дополнительной 10-минутной инкубации, к клеткам добавляют смесь для

трансфекции (10 мкл/лунку). Клетки выдерживают при 37°C в течение 48 часов, затем контролируют активность люциферазы Luc₂ в среде для культивирования клеток.

Таблица 8. Данные EC₅₀ анализа клеток HCT116 для hTREX1.

[00589] EC₅₀: A=<0,01 мкМ; B=0,01-0,1 мкМ; C=>0,1 мкМ.

	hTREX1 HCT116 IC50		hTREX1 HCT116 IC50
Пример 1 Изомер 1	C	Пример 9 Изомер 4	B
Пример 1 Изомер 2	C	Пример 10 Изомер 1	B
Пример 2 Изомер 1	C	Пример 10 Изомер 2	C
Пример 2 Изомер 2	C	Пример 10 Изомер 3	C
Пример 2 Изомер 3	B	Пример 10 Изомер 4	B
Пример 3 Изомер 1	B	Пример 11 Изомер 2	C
Пример 3 Изомер 3	C	Пример 11 Изомер 3	A
Пример 3 Изомер 4	B	Пример 11 Изомер 4	C
Пример 4 Изомер 1	C	Пример 12 Изомер 1	C
Пример 4 Изомер 2	A	Пример 12 Изомер 3	A
Пример 5 Изомер 1	A	Пример 12 Изомер 4	C
Пример 5 Изомер 2	C	Пример 13 Изомер 1	B
Пример 6 Изомер 1	C	Пример 13 Изомер 2	B
Пример 6 Изомер 3	C	Пример 13 Изомер 3	C
Пример 6 Изомер 4	B	Пример 14 Изомер 2	C
Пример 7 Изомер 1	C	Пример 14 Изомер 4	C
Пример 7 Изомер 4	B	Пример 15 Изомер 1	B
Пример 8 Изомер 2	B	Пример 16 Изомер 1	C
Пример 8 Изомер 3	C	Пример 16 Изомер 4	B
Пример 8 Изомер 4	C	Пример 17 Изомер 3	B
Пример 9 Изомер 1	C	Пример 20 Изомер 1	C
Пример 9 Изомер 2	C	Пример 21 Изомер 1	A

Кинетические анализы TREX1

[00590] Кинетику связывания соединения оценивают с использованием пары анализов TR-FRET, которые измеряют долю белка, связанного с биотинилированным ингибитором TREX1 («зонд»).

[00591] *Ассоциация*

[00592] Полноразмерный TREX1 человека с N-концевой меткой His-Tev (экспрессированный в *E. coli* и очищенный своими силами) в комплексе с Eu-W1024-анти-6xHis («Eu»; PerkinElmer) в реакционном буфере (50 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 2 мМ ДТТ,

0,1 мг/мл BSA, 0,01% (масс./об.) Tween-20, 5 мМ MgCl₂, pH 7,4) объединяют с равным объемом тестируемого соединения в реакционном буфере и инкубируют при 25°C. Концентрации на этой стадии составляют 1 нМ комплекса TREX1/Eu и четыре концентрации соединения (разведенного из 10 мМ исходных растворов в 100% ДМСО). В определенные моменты времени, 18 мкл этой смеси отбирают и объединяют с 2 мкл зондом до конечной концентрации зонда 1 мкМ. После инкубации в течение 30 секунд, 18 мкл отбирают и объединяют с 2 мкл стрептавидина-аллофикоцианина («SA-APC»; PerkinElmer) до конечной концентрации 1,5 мкМ SA-APC. Пятнадцать мкл этой смеси затем сразу же переносят в 384-луночный Black ProxiPlate Plus (PerkinElmer) и считывают с помощью планшетного ридера EnVision (PerkinElmer), измеряя флуоресценцию при 615 нм и 665 нм после возбуждения 337 нм лазерным светом. Конечные концентрации составляют 0,8 нМ комплекса TREX1/Eu, 0,9 мкМ зонда и 1,5 мкМ SA-APC.

[00593] Диссоциация

[00594] Полноразмерный TREX1 человека с N-концевой меткой His-Тев (экспрессированный в *E. coli* и очищенный своими силами) в комплексе с Eu-W1024-анти-6xHis («Eu»; PerkinElmer) в реакционном буфере (50 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 2 мМ ДТТ, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (масс./об.) Tween-20, 5 мМ MgCl₂, pH 7,4) объединяют с равным объемом тестируемого соединения в реакционном буфере. Концентрации на этой стадии составляют 100 нМ комплекса TREX1/Eu и 100 нМ тестируемого соединения (разведенного из 10 мМ исходных растворов в 100% ДМСО). После периода установления равновесия продолжительностью по меньшей мере один час при 25°C, эту смесь разводят в 100 раз реакционным буфером, содержащим 1 мкМ зонд, и инкубируют при 25°C. В определенные моменты времени, 36 мкл реакционной смеси отбирают и объединяют с 4 мкл стрептавидина-аллофикоцианина («SA-APC»; PerkinElmer) до конечной концентрации 1,5 мкМ SA-APC. Пятнадцать мкл этой смеси затем сразу же переносят в дублирующие лунки 384-луночного Black ProxiPlate Plus (PerkinElmer) и считывают с помощью планшетного ридера EnVision (PerkinElmer), измеряя флуоресценцию при 615 нм и 665 нм после возбуждения 337 нм лазерным светом.

[00595] Анализ данных

[00596] Сигнал TR-FRET, соотношение 665 нм/615 нм испускаемого света, конвертируют во фракцию фермента, связанного с тестируемым соединением, путем нормализации к контролю с низким сигналом (без фермента или тестируемого соединения) и с высоким сигналом (без тестируемого соединения). Данные экспериментов по ассоциации и диссоциации глобально аппроксимируют с использованием программного обеспечения Kintek Explorer, которое напрямую рассчитывает константы скорости.

[00597] Цитаты Kintek Explorer:

[00598] Johnson, K. A., Simpson, Z. B. и Blom, T. (2009) Global Kinetic Explorer: A new computer program for dynamic simulation и fitting of kinetic data. *Analytical Biochemistry* 387, 20-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2008.12.024>

[00599] Johnson, K. A., Simpson, Z. B. и Blom, T. (2009) FitSpace Explorer: An algorithm to evaluate multi-dimensional parameter space in fitting kinetic data. *Analytical Biochemistry* 387,30-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2008.12.025>

Таблица 9. Кинетические данные для hTREX1.

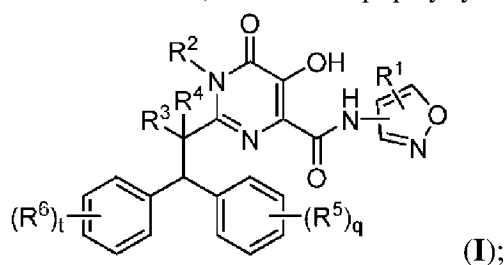
	k_{on} (нМ ⁻¹ мин ⁻¹)	k_{off} (мин ⁻¹)	КD (нМ)	время удержания (мин)
Пример 1 Изомер 2	0,00302	0,01150	3,8	87
Пример 2 Изомер 3	0,00954	0,00329	0,345	304
Пример 3 Изомер 4	0,00985	0,00216	0,219	463
Пример 4 Изомер 2	0,05440	0,00230	0,042	435
Пример 6 Изомер 4	0,01040	0,00202	0,194	495
Пример 8 Изомер 2	0,00693	0,00250	0,361	400
Пример 9 Изомер 4	0,01070	0,00124	0,116	806
Пример 10 Изомер 1	0,02690	0,00189	0,070	529
Пример 11 Изомер 3	0,01540	0,00115	0,075	870
Пример 15 Изомер 1	0,01560	0,00286	0,183	350

[00600] Хотя мы описали ряд вариантов осуществления, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для предоставления других вариантов осуществления, в которых используются соединения и способы настоящего изобретения. Следовательно, следует понимать, что объем настоящего изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были предложены в качестве примера.

[00601] Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и одновременно находящиеся на рассмотрении патентные заявки), цитируемых в настоящей заявке, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Если не указано иное, всем техническим и научным терминам, используемым в настоящем документе, придается значение, обычно известное специалисту в данной области.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой галоген, водород, (C₁-C₄)алкил или галоген(C₁-C₄)алкил;

R² представляет собой водород, (C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилOR^a, -(C₁-C₄)алкилSR^a, -(C₁-C₄)алкилNR^aR^b,

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, (C₁-C₄)алкила, галоген(C₁-C₄)алкила, COOR^c и -C(O)NR^cR^d;

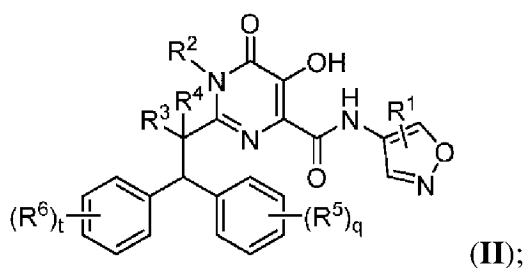
R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₄)алкил или галоген(C₁-C₄)алкил;

R⁵ и R⁶ каждый независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкокси, галоген, циано или -C(O)NR^cR^d;

R^c и R^d каждый независимо представляет собой водород или (C₁-C₄)алкил; и

t и q каждый независимо равен 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой формулу II:



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой (C₁-C₄)алкил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R³ представляет собой галоген.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R³ представляет собой водород.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой галоген.

8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающееся тем, что R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил или галоген (C_1-C_4) алкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой галоген, циано или $-C(O)NR^aR^b$.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой галоген, циано или $-C(O)NR^aR^b$.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой галоген или циано.

13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из:

