

R U 2 6 8 2 6 7 2 C 2

(19) RU (11) 2 682 672⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 417/14 (2006.01); *A61K 31/5377* (2006.01); *A61K 31/506* (2006.01); *A61K 31/541* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016138735, 27.03.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.03.2015Дата регистрации:
20.03.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.03.2014 CN 201410126202.0;
29.10.2014 CN 201410596489.3

(43) Дата публикации заявки: 03.05.2018 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 20.03.2019 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.10.2016(86) Заявка РСТ:
CN 2015/075299 (27.03.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/144093 (01.10.2015)Адрес для переписки:
125009, Москва, Романов пер., 2, стр. 1, Сквайр
Паттон Боггз Москва ЛЛС, Безруковой Ольге
Михайловне

(72) Автор(ы):

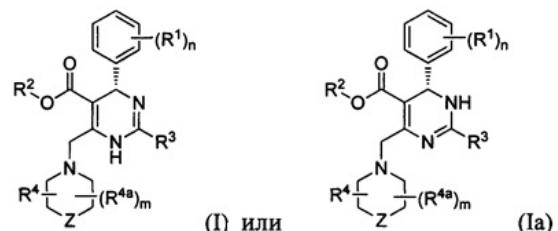
ЧЖАН Инцзюнь (CN),
ЖЭНЬ Цинюнь (CN),
ЛЮ Синьчан (CN),
ГОЛДМАНН Зигфрид (CN)

(73) Патентообладатель(и):

САНШАЙН ЛЕЙК ФАРМА КО., ЛТД.
(CN)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2014029193 A1, 27.02.2014. RU
2443703 C2, 27.02.2014. WO 2014037480 A1,
13.03.2014. CN 103626752 A, 12.03.2014.(54) СОЕДИНЕНИЯ ДИГИДРОИРИМИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТАХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям дигидропириимицина формулы (I) или (Ia), а также к фармацевтическим композициям на их основе. Технический результат: получены новые соединения, которые могут быть использованы в лечении и профилактике заболеваний ВГВ. 2 н. и 2 з.п. ф-лы, 4 табл., 51 пр.



RU 2682672 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19)

RU

(11)

2 682 672

(13)

C2

(51) Int. Cl.
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 417/14 (2006.01); A61K 31/5377 (2006.01); A61K 31/506 (2006.01); A61K 31/541 (2006.01)

(21)(22) Application: 2016138735, 27.03.2015

(24) Effective date for property rights:
27.03.2015Registration date:
20.03.2019

Priority:

(30) Convention priority:
28.03.2014 CN 201410126202.0;
29.10.2014 CN 201410596489.3

(43) Application published: 03.05.2018 Bull. № 13

(45) Date of publication: 20.03.2019 Bull. № 8

(85) Commencement of national phase: 28.10.2016

(86) PCT application:
CN 2015/075299 (27.03.2015)(87) PCT publication:
WO 2015/144093 (01.10.2015)Mail address:
125009, Moskva, Romanov per., 2, str. 1, Skvajr
Patton Boggz Moskva LLS, Bezrukovoj Olge
Mikhajlovne

(72) Inventor(s):

ZHANG Yingjun (CN),
REN Qingyun (CN),
LIU Xinchang (CN),
GOLDMANN Siegfried (CN)

(73) Proprietor(s):

SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (CN)

R U 2 6 8 2 6 7 2 C 2

(54) DIHYDROPYRIMIDIN COMPOUNDS AND THEIR APPLICATION IN PHARMACEUTICALS

(57) Abstract:

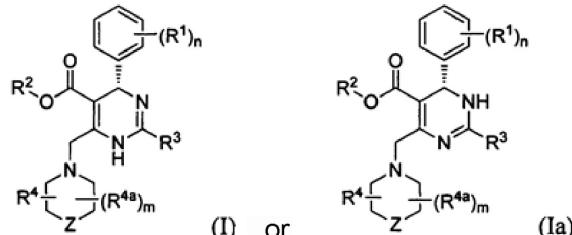
FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to dihydropyrimidin compounds of formula (I) or (Ia), as well as to pharmaceutical compositions based on them.

(I) or (Ia).

EFFECT: new compounds have been obtained that can be used in the treatment and prevention of HBV diseases.

4 cl, 4 tbl, 51 ex



ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ

[0001] В настоящей заявке изложены приоритеты и преимущества Заявок на патент в Китае №201410126202.0 и 201410596489.3, поданных в государственную службу по защите прав интеллектуальной собственности Китая соответственно 28 марта 2014 г. и 29 октября 2014 г., которые включены в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

[0002] Изобретение касается соединений дигидропиrimидина и их фармацевтических композиций, и также касается использования соединений или фармацевтических 10 композиций в изготовлении медикаментов, в частности для использования при профилактике, контроле, лечении или уменьшении вирусного заболевания или вируса гепатита В.

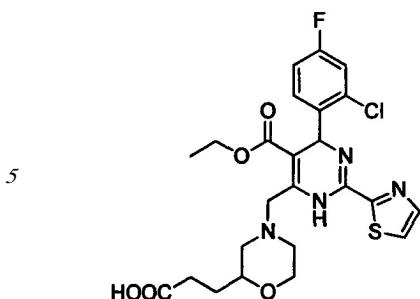
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Вирус гепатита В принадлежит семье гепаднавирусов. Он может вызвать 15 острые и/или постоянные или прогрессивные хронические заболевания. Многие другие клинические проявления в патологической морфологии также могут быть вызваны ВГВ - в частности, хронический гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярный рак. Кроме того, совместное инфицирование вирусом гепатита D может оказывать неблагоприятные эффекты на прогрессирование заболевания.

20 [0004] Стандартными медикаментами, одобренными для лечения хронического гепатита, являются интерферон и ламивудин. Однако интерферон оказывает просто умеренное действие, но имеет неблагоприятные побочные реакции. Несмотря на то, что ламивудин оказывает хорошее действие, устойчивость к препаралу развивается быстро во время лечения, и эффекты рецидива часто наблюдаются после прекращения 25 лечения. Значение IC₅₀ (3-TC) ламивудина составляет 300 нм (Science, 2003, 299, 893-896).

[0005] Дерес (Deres) и др., сообщают о соединениях дигидропиrimидина с замещенным 30 гетероарилом (НАР), представленных Bay41-4109 и Bay39-5493, и эти соединения играют роль в блокировании репликации ВГВ путем профилактики формирования вирусных коровых частиц (нуклеокапсиды). Bay41-4109 продемонстрировал лучшие метаболические параметры препарата в клиническом исследовании (Science, 2003, 299, 893-896). Исследование механизма действия этих соединений указало, что посредством 35 реакции с 113-143 остатками аминокислоты коревого белка, соединения дигидропиrimидина с замещенным гетероарилом изменили угол между димерами, которые могут формировать нуклеокапсиды, и привели к формированию нестабильно расширенных нуклеокапсидов, ускоряющих распад корового белка (Biochem. Pharmacol., 2003, 66, 2273-2279).

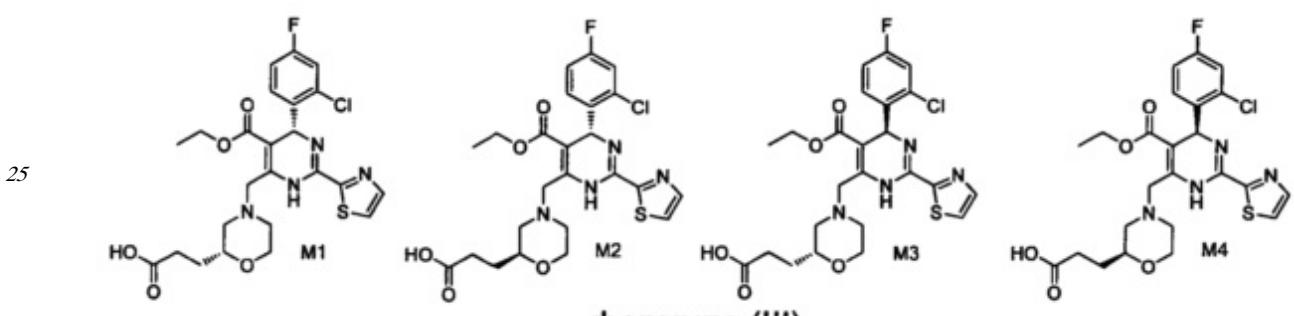
[0006] WO 2014029193 и CN 103626752 раскрывают соединения дигидропиrimидина 40 и их применение в фармацевтических препаратах, в частности, их использование в медикаментах для лечения и профилактики гепатита В. CN 103626752 описывает рацемические соединения дигидропиrimидина, замещенные карбоновой кислотой, которые могут ингибиривать рост ВГВ в клеточной культуре, где EC₅₀ соединения по формуле (II) составляет 360 нм.



формула (II)

РЕЗЮМЕ

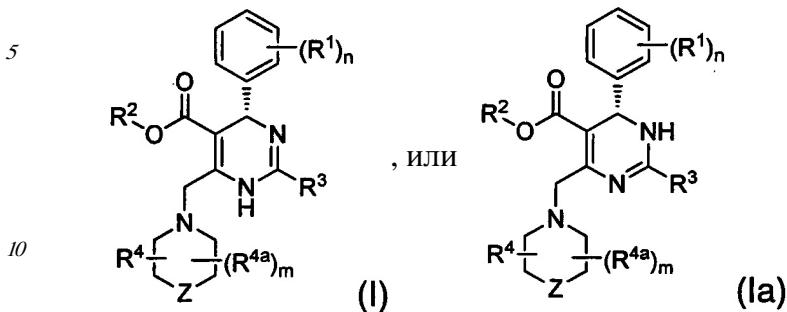
10 [0007] Раскрытое изобретение предусматривает серию соединений дигидропиrimидина, замещенных карбоновой кислотой, и все соединения изобретения являются изомерными формами, разделенными для проведения большего количества повторных экспериментов. Например, соединение по формуле (II) разделяется для 15 получения четырех изомерных соединений по формуле (III), M1, M2, M3 и M4. Причем EC₅₀ M1, M2, M3 и M4 составляет 48 нм, 110 нм, >16,4 μ M и >16,4 μ M, соответственно. EC₅₀ M1, M2 ниже, чем у соединения по формуле (II), EC₅₀ M1 ниже, чем для M3 и M2, 20 EC₅₀ M2 ниже, чем для M4, кроме того, большие различия фармакокинетических параметров и стабильности микросомы печени между изомерами невозможно спрогнозировать при изучении CN 103626752.



30 [0008] Изобретатели исследовали синтез, антивирусную активность, параметры метаболизма лекарственного средства и стабильность микросомы печени изомерных соединений дигидропиrimидина, замещенных карбоновой кислотой, и пришли к заключению, что соединение изобретения проявляет неожиданное антивирусное действие 35 против ВГВ и имеет хорошие метаболитические свойства лекарственного средства. Соединение изобретения может эффективно использоваться в качестве противовирусных препаратов, в частности, препаратов, используемых для лечения и/или профилактики гепатита В.

40 [0009] Изобретение касается новых соединений дигидропиrimидина и фармацевтических композиций, и их использования в изготовлении медикаментов для профилактики, контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания, в частности, инфекции гепатита В (ВГВ) или заболевания, вызванного инфекцией гепатита В. Изобретатели исследовали синтез, антивирусную активность, параметры метаболизма лекарственного средства и стабильность микросомы печени изомерного соединения 45 дигидропиrimидина, замещенного карбоновой кислотой. Все соединения изобретения являются изомерными формами, антивирусная активность, параметры метаболизма лекарственного средства и стабильность микросомы печени очень отличаются в зависимости от различных изомеров. Было получено изомерное соединение, имеющее неожиданно превосходную анти-ВГВ активность и метаболизм лекарственного средства.

[0010] В одном аспекте, описанном в настоящем документе, соединения, имеющие Формулу (I) или (Ia), или энантиомер, диастереоизомер, таутомер, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер, N-оксид или их фармацевтически приемлемая соль,



где каждый R¹ независимо H, F, Cl, Br, I, нитро, трифторметил или циано;

каждый R² является независимо метилом или этилом;

15 каждый R³ независимо тиазолил, оксазолил или имидазолил; произвольно каждый из тиазолила, оксазолила и имидазолила независимо замещается метилом или циклопропилом;

каждый Z независимо O или S;

20 каждый R⁴ независимо -(CR⁵R^{5a})_t-C(=O)-OH;

каждый R^{4a} С независимо H, метил или изопропил;

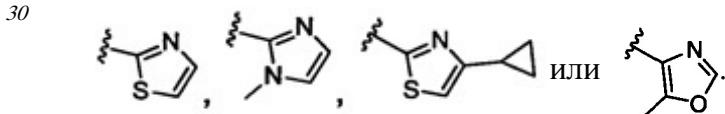
каждый R⁵ и R^{5a} независимо H, F или метил или R⁵ и R^{5a}, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют циклопропил или -C(=O), а именно, CR⁵R^{5a} 25 является циклопропилом или -C(=O);

где каждый n равняется независимо 1, 2 или 3;

каждый m независимо 0, 1 или 2; и

t равняется 1, 2, 3 или 4.

[0011] В определенных воплощениях R³



[0012] В одном аспекте, описанном в настоящем документе, фармацевтическая

35 композиция, включает соединение, описанное в настоящем документе.

[0013] В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция далее включает фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель, разжижитель, вспомогательное вещество, нусущую среду или их комбинацию.

[0014] В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция далее включает 40 один или несколько агентов анти-ВГВ.

[0015] В других воплощениях агент анти-ВГВ является ингибитором полимеразы ВГВ, иммуномодулятором или интерфероном.

[0016] В других воплощениях агент анти-ВГВ включает, по крайней мере, одно из веществ, выбранных из группы, состоящей из ламивудина, телбивудина, тенофовира, 45 энтекавира, адефовира, альфаферона, аллоферона, цемолейкина, клевудина, эмтрицитабина, фамцикловира, интерферона, гепатекта СР, интефена, интерферона α -1b, интерферона α , интерферона α -2a, интерферона β -1a, интерферона α -2, интерлейкина-2, мивотилата, нитазоксанида, пегинтерферона альфа-2a, рибавирина, роферона-А,

сизофирана, евфоравака, амплигена, фосфазида, геплисава, интерферона α -2b, левамизола и пропагермания.

- [0017] В другом аспекте, приведенном в настоящем документе, описано использование соединения или фармацевтической композиции при изготовлении медикамента для профилактики, контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания.
- [0018] В некоторых воплощениях вирусное заболевание является инфекцией гепатита В или заболеванием, вызванным инфекцией гепатита В.
- [0019] В других воплощениях заболеванием, вызванным инфекцией гепатита В, является цирроз или гепатоцеллюлярный рак.
- [0020] В другом аспекте, указанном в настоящем документе, описано соединение или фармацевтическая композиция для использования в профилактике, контроле, лечении или уменьшении вирусного заболевания.
- [0021] В некоторых воплощениях, вирусное заболевание или болезнь ВГВ представляет собой инфекцию гепатита В или болезнь, вызванную инфекцией гепатита В.
- [0022] В других воплощениях заболевание, вызванное инфекцией гепатита В, является циррозом или гепатоцеллюлярным раком.
- [0023] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способ для профилактики, контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания или заболевания ВГВ, включающий введение пациенту терапевтически эффективного объема соединения или фармацевтической композиции.
- [0024] В некоторых воплощениях, вирусным заболеванием или заболеванием ВГВ является инфекция гепатита В или заболевание, вызванное инфекцией гепатита В.
- [0025] В других воплощениях заболевание, вызванное инфекцией гепатита В, является циррозом или гепатоцеллюлярным раком.
- [0026] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способы профилактики, контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания или заболевания ВГВ, включая введение пациенту фармацевтически эффективного объема соединения или фармацевтической композиции, раскрытое в настоящем документе.
- [0027] В другом аспекте, данном в настоящем документе, использование фармацевтической композиции или соединения, раскрытое в настоящем документе, в производстве лекарственного препарата для профилактики, контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания или заболевания ВГВ, и уменьшение степени тяжести вирусного заболевания или заболевания ВГВ в организме.
- [0028] В некоторых воплощениях организм является млекопитающим; в других воплощениях организм является человеком. В других воплощениях способ далее включает контакт киназы с агентом анти-ВГВ.
- [0029] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способ ингибиования инфекции ВГВ, включая контакт клетки с эффективным объемом соединения для ингибиования ВГВ, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтической композиции. В других воплощениях способ далее включает контакт клетки с агентом анти-ВГВ.
- [0030] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способ лечения заболевания ВГВ, причем способ включает введение нуждающемуся пациенту эффективный терапевтический объем соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтической композиции. В других воплощениях способ далее включает введение анти-ВГВ агента.
- [0031] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способ ингибиования

инфекции ВГВ, причем способ включает введение нуждающемуся пациенту эффективного терапевтического объема соединения, раскрытоого в настоящем документе, или его фармацевтической композиции. В других воплощениях способ далее включает введение анти-ВГВ агента.

5 [0032] В другом аспекте, данном в настоящем документе, включены способы подготовки, способы отделения и способы очищения соединений по Формуле (I) или (Ia) и определенных соединений изобретения.

10 [0033] Предшествующие параграфы только суммируют определенные аспекты, раскрытые в настоящем документе, и не имеют ограничивающего характера. Эти аспекты и другие аспекты и воплощения описаны более детально далее.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ОБЩАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

15 [0034] Ниже дана детальная ссылка на определенные воплощения, раскрытые в настоящем документе, примеры которых проиллюстрированы в сопровождающих структурах и формулах. Изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем применения, раскрытый в настоящем документе, как определено формулой изобретения. Специалисту в области известны многие способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, которые могут использоваться в практике, раскрытой в настоящем документе. Настоящее описание никоим образом не ограничивается способами и материалами. Если один или несколько источников литературы, патентов и подобных материалов отличаются или противоречат настоящей заявке, включая, без ограничений, определенные термины, использование терминов, описанные способы, и т.п., настоящая заявка является определяющей.

20 [0035] Далее очевидно, что определенные признаки изобретения, которые, для ясности, описаны в контексте отдельных воплощений, могут также представляться в комбинации в единственном воплощении. С другой стороны различные признаки изобретения, которые, для краткости, описаны в контексте единственного воплощения, могут также представляться отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

25 [0036] Если не определено иначе, все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области, которой принадлежит настоящее изобретение. Все патенты и публикации, упомянутые в настоящем документе, полностью включены посредством ссылок.

30 [0037] Как используется в настоящем документе, применяются следующие определения, если не указано иначе. В целях, раскрытых в настоящем документе, химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, по версии CAS, и Руководства по химии и физике, 75 изд. 1994. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в Sorrell и др., «Organic Chemistry», University Science Books, Саусалито: 1999 и Smith и др., "March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Нью-Йорк: 2007, все из которых полностью включены в настоящий документ ссылкой.

35 [0038] Грамматические артикли означают «по крайней мере, один» или «один или несколько», если иное не обозначено в настоящем документе, или ясно не вытекает из контекста. Таким образом, артикли используются для описания одного или несколько (т.е. по крайней мере, одного) грамматических объектов. Например, «компонент» означает один или несколько компонентов, и таким образом, больше чем один компонент может рассматриваться и использоваться, или использоваться в

осуществлении описанных воплощений.

[0039] Как используется в настоящем документе, «пациент» относится к человеку (включая взрослых и детей) или животному. В одном воплощении «пациент» относится к человеку.

5 [0040] Термин «включая» означает открытое окончание, включая обозначенный компонент, но не, исключая другие элементы.

[0041] Термин «стереоизомеры» относится к составам, имеющим идентичную химическую структуру, но отличающимся относительно устройства атомов или групп в пространстве. Стереоизомеры включают энантиомер, диастереомеры, конформеры 10 (ротамеры), геометрические (цис/транс) изомеры, атропизомеры, и т.д.

[0042] Термин «хиральный» относится к молекулам, имеющим свойство неналагающегося зеркального изображения, в то время как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые имеют свойства налагающегося зеркального изображения.

15 [0043] Термин «энантиомеры» относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются неналагающимися зеркальными изображениями друг друга.

[0044] Термин «диастереомер» относится к стереоизомеру с двумя или большим количеством центров хиральности и молекулы которого не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры имеют различные физические свойства, 20 например, температуру плавления, точки кипения, спектральные свойства или биологические действия. Смесь диастереомеров может разделяться в соответствии с аналитическими процедурами с высоким раз раствором, такими как электрофорез и хроматография, например, ВЭЖХ.

[0045] Как описано в настоящем документе, соединения, раскрытые в настоящем 25 документе, могут быть произвольно замещены одним или несколькими заместителями, которые проиллюстрированы выше, или соединениями, как иллюстрируется определенными классами, подклассами и разновидностями, раскрытыми в настоящем документе. Фраза, «произвольно замещены» может быть заменена фразой «замещенный или незамещенный». В целом термин «замещенный» относится к замещению одного 30 или нескольких водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя. Если иначе не указано, группа, замещенная произвольно, может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы. Когда больше чем одно положение в данной структуре может быть замещено больше чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть тем же или различным в 35 каждом положении. Причем заместители включают, без ограничения, H, F, Cl, Br, I, нитро, трифторметил, циано, оксо (=O), метилен (=CH₂), алкокси, гидрокси, меркапто, алкиламино, алкил, циклоалкил, амино, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклик, гетероцикликалкил, трифторметокси, трифторметилсульфонил или - 40 (CR⁵R^{5a})_t-C(=O)-OH, и т.п. Причем R⁵, R^{5a} и t определяются в настоящем документе.

[0046] В различных местах в настоящей спецификации заместители соединений, раскрытых в настоящем документе, раскрыты в группах или в диапазонах. В частности предполагается, что изобретение включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C₁₋₆ алкильная группа» относится, 45 соответственно, к метилу, этилу, C₃ алкилу, C₄ алкилу, C₅ алкилу, C₆ алкилу.

[0047] В различных местах в настоящей спецификации описаны связывающие заместители. Если структура ясно требует связывающей группы, переменные Маркуша, перечисленные для такой группы считаются связывающими группами. Например, если

структура требует связывающей группы, и определение группы Маркуша для той переменной включает «алкил» или «арил» затем, очевидно, что «алкил» или «арил» представляют связывающую алкиленовую группу или ариленовую группу, соответственно.

5 [0048] Термин «алкил» или «алкильная группа» относится к насыщенной нормальной или разветвленной цепи моновалентного радикала углеводорода из 1-20 атомов углерода, где алкильный радикал может быть произвольно заменен независимо одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе. Если иначе не определено, алкильные группы содержат 1-20 атомов углерода. В некоторых

10 воплощениях алкильные группы содержат 1-10 атомов углерода. В других воплощениях алкильные группы содержат 1-8 атомов углерода. В других воплощениях алкильные группы содержат 1-6 атомов углерода, и в еще других воплощениях, алкильные группы содержат 1-4 атома углерода. В других воплощениях алкильные группы содержат 1-3 атома углерода.

15 [0049] Некоторые неограничивающие примеры алкильной группы включают, без ограничений, метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1 пропил (n-Pr, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (i-Pr, -CH(CH₃)₂), 1 бутил (n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил или изобутил (i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂), 1-метилпропил или сес-бутил (s-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 20 трет-бутил (t-Bu, -C(CH₃)₃), 1-пентил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), и т.п.

25 [0050] Термин «галоалкил» или «галоалкокси» относится к алкильному радикалу или алкокси радикалу, замещенный одним или несколькими атомами галогена (т.е. F, Cl, Br или I), который может быть тем же или различным. Причем алкильная группа и алкокси группа как определяются в настоящем документе. Некоторые неограничивающие примеры таких радикалов включают трифторметил, трифтороэтил, трифторметокси, и т.п.

30 [0051] Термин «алкенил» относится к линейной или разветвленной цепи моновалентного радикала углеводорода из 2-12 атомов углерода, по крайней мере, с одним местом ненасыщенности, т.е. углерод-углерод, двойная связь sp², где алкенильный радикал может быть произвольно замещен одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе, и включает радикалы, имеющие ориентации «цис» и «транс», или альтернативно, ориентации «E» и «Z». В некоторых воплощениях, алкенильные группы содержат 2-8 атомов углерода. В других воплощениях, алкенильные группы содержат 2-6 атомов углерода. В других воплощениях, алкенильные группы включают, содержат 2-4 атома углерода. Примеры включают, без ограничения, этенил 35 или винил (-CH=CH₂), аллил (-CH₂CH=CH₂), и т.п.

40 [0052] Термин «циклоалкил» или относится к моновалентному или многовалентному, неароматическому, насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, имеющему 3-12 атомов углерода как моноциклическая, бициклическая система, или трициклическое кольцо, где циклоалкильный радикал может быть произвольно замещен одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе. В некоторых воплощениях циклоалкил содержит 3-12 атомов углерода. В других воплощениях циклоалкил содержит 3-8 атомов углерода, и в еще других воплощениях, циклоалкил содержит 3-6 атомов углерода. Примеры включают, без ограничения, циклопропил, 45 циклобутил, цикlopентил, циклогексил, суберил, и т.п.

[0053] Термин «гетероциклик» относится к насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, содержащему 3-12 кольцевых атома, из которых, по крайней

мере, один кольцевой атом выбран из азота, серы и кислорода. Причем радикальный гетероцикл может быть произвольно замещен одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе. Если иначе не определено, гетероцикл может быть связан углеродом или азотом, и где $-\text{CH}_2$ -группа может произвольно быть

⁵ замещена $-\text{C}(=\text{O})$ -группой. Кольцевые атомы серы могут быть произвольно окислены для формирования S-оксидов. Кольцевые атомы азота могут быть произвольно окислены для формирования N-оксидов. В некоторых воплощениях гетероциклик может быть C_{2-10} гетероцикл илом, который содержит 2-10 атомов углерода и, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода. В других воплощениях гетероциклик может быть C_{2-9} гетероциклик илом, который содержит 2-9 атомов углерода и, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода. В других воплощениях гетероциклик может быть C_{2-7} гетероциклик илом, который содержит 2-7 атомов углерода и, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода. В еще другом воплощении гетероциклик может быть C_{2-5} гетероциклик илом, который содержит 2-5 атомов углерода и, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода. Некоторые неограничивающие примеры гетероциклила включают пирролидинил, тетрагидрофуанил, тетрагидротиенил, тетрагидропirimидинил, тетрагидропиранил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, гомопиперазинил, и т.п. Некоторые неограниченные примеры гетероциклила, где $-\text{CH}_2$ -группа замещается фрагментом $-\text{C}(=\text{O})$ - это 2-оксипирролидинил, 2-пиперидинонил, 3-морфинонил, 3-тиоморфолинонил, и т.п.

[0054] Термин «галоген» относится к F, Cl, Br или I.

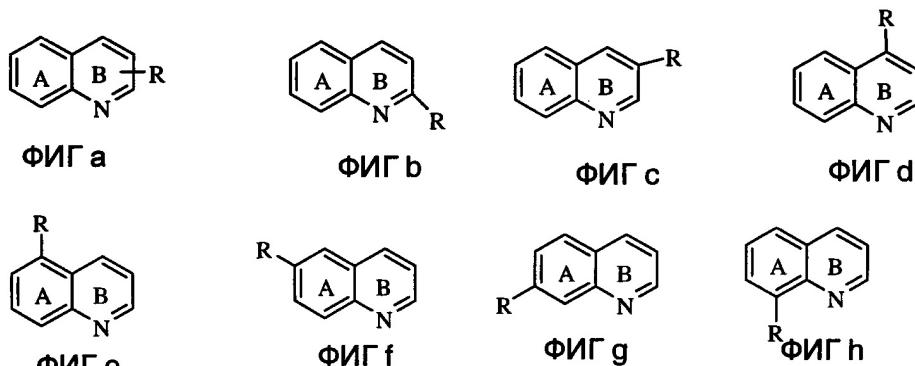
²⁵ [0055] Термин «алкокси» относится к алкильной группе, как ранее определено, присоединенной к остальной части молекулы через атом кислорода. Некоторые неограничивающие примеры включают метокси (MeO , $-\text{OCH}_3$), этиокси (EtO , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1-пропокси ($n\text{-PrO}$, n -пропокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пропокси ($i\text{-PrO}$, i -пропокси, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1-бутокси ($n\text{-BuO}$, n -бутокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), и т.п.

³⁰ [0056] Термин «арил» относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим карбоциклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности шесть-четырнадцать членов кольца, или шесть-двенадцать членов кольца, или шесть-десять членов кольца. Причем, по крайней мере, одно кольцо в системе является ароматическим, где каждое кольцо в системе, содержит 3-7 членов кольца, и имеет одну или несколько ³⁵ точек крепления к остальной части молекулы. Арил произвольно может быть замещен одним или несколькими заместителями, описанными здесь.

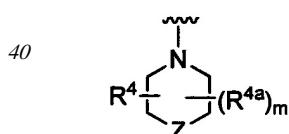
⁴⁰ [0057] Термин «гетероарил» относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности 5-14 членов кольца, или 5-12 членов кольца, или 5-10 членов кольца или 5-6 членов кольца, причем, по крайней мере, одно кольцо в системе является ароматическим, и, по крайней мере, одно кольцо в системе содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, причем каждое кольцо в системе, содержит 5-7 членов кольца, и имеет одну или несколько точек крепления к остальной части молекулы. Термин «гетероарил» может быть использован наравне с термином «гетероарильное кольцо» ⁴⁵ или «гетероароматическое соединение». В некоторых воплощениях гетероарилом может быть C_{1-9} гетероарил, содержащим 1-9 атомов углерода и, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода. В других воплощениях гетероарилом может быть C_{1-7} гетероарил, содержащим 1-7 атомов углерода и, по крайней мере, один

гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода. В других воплощениях гетероарилом может быть C_{1-6} гетероарил, содержащим 1-6 атомов углерода и, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода. Во все еще другом воплощении гетероарилом может быть C_{1-5} гетероарил, содержащим 1-5 атомов углерода и, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода. Во все же другом воплощении гетероарилом может быть C_{1-4} гетероарил, содержащий 1-4 атома углерода и, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода. В другом воплощении гетероарилом может быть C_{1-3} гетероарил, содержащий 1-3 атома углерода и, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода. Некоторые неограничивающие примеры подходящих колец гетероарила включают следующие моноциклы: фуранил (например, 2-фуранил, 3-фуранил), имидазолил (например, N-имидазолил, 1-метил-1Н-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил); и некоторые следующие примеры бициклов включают, без ограничений, бензотиазолил, бензимидазолил, и т.п.

[0058] Как описано здесь, звено, оттянутое от заместителя до центра одного кольца в кольцевой системе (как показано на ФИГ. a), представляет замещение заместителя в любом замещаемом положении на кольцах. Например, как показано на фигурах b; c, d, e; f, g и h.

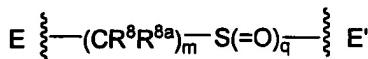


[0059] Кроме того, необходимо объяснить, что фразы «каждый... и... независимо», «каждый из... и... независимо» используются взаимозаменяющими. Нужно понимать, что определенные варианты, выраженные тем же символом, независимо взаимозаменяются в различных группах; или определенные варианты, выраженные тем же символом, независимо взаимозаменяются в тех же группах. Например, фигура p, определенные варианты нескольких R^{4a} являются независимо взаимозаменяющими, и определенные варианты нескольких R^{4a} являются независимо взаимозаменяющими.



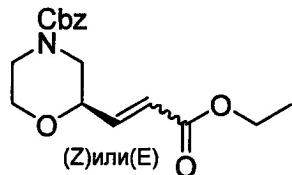
Фиг. p

[0060] Как описано в настоящем документе, есть две точки крепления в системе для соединения с остальной частью молекулы, например, Е или Е', как показано в Формуле на ФИГ. q, могут крепиться к остальной части молекулы, и могут использоваться наравне друг с другом.



ФИГ. q

[0061] Как описано здесь, двойное звено, присоединенное к остальной части молекулы связью (как показано на Фиг. k), относится к (Z) изомерам двойной связи или (E) изомерам двойной связи или смеси (Z) изомеров двойной связи и (E) изомеров двойной связи.



ФИГ. k

[0062] Если не указано иное, структуры, изображенные здесь, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого центра асимметрии, (Z) и (E) изомеры двойной связи, и (Z) и (E) конформационные изомеры. Поэтому единственны стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные или геометрические (или конформационные) смеси существующих соединений входят в объем, раскрытый здесь.

[0063] Термин «пролекарство» относится к соединению, преобразованному *in vivo* в соединение по Формуле (I) или (Ia). На такое преобразование может повлиять, например, гидролиз в крови или ферментативное преобразование формы пролекарства в родительскую форму в крови или ткани. Пролекарства соединений, раскрытых здесь, могут быть, например, сложными эфирами. Сложные эфиры, которые могут быть использованы как пролекарства в данном изобретении, являются сложными фениловыми эфирами, алифатическими эфирами (C₁₋₂₄), ацилоксиметиловыми эфирами, карбонатами, карбаматами и эфирами аминокислот. Например, соединение, раскрытое здесь, содержит группу OH, может быть ацилирован в этом положении в форме пролекарства. Другие формы пролекарства включают фосфаты, например, фосфаты, полученные из фосфинирования группы OH на родительском соединении. Полное обсуждение пролекарств приведено в Хигучи (Higuchi) и др., *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Издание 14 A.C.S. *Symposium Series*; Roche и др., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Американская Фармацевтическая Ассоциация и Pergamon Press, 1987; Rautio и др., *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, *Nature review, Drug Discovery* 2008, 7, 255-270, и Hecker и др., *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, *J Med. Chem.*, 2008, 51, 2328-2345, все из которых включены здесь ссылкой.

[0064] Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, раскрытых здесь, находятся в рамках изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем, также включают составы, отличающиеся только присутствием одного или нескольких изотопически обогащенных атомов.

[0065] «Метаболит» является продуктом, произведенным через метаболизм указанного соединения или его соли в организме. Метаболиты соединения могут быть идентифицированы с помощью обычных способов, известных в области, и их действия определяются с помощью анализов, как описано в настоящем документе. Такие

5 продукты могут быть получены, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, дезамидирования, этерификации, деэтерификации, ферментного распада и т.п. вводимого соединения. Соответственно, изобретение включает метаболиты соединений, раскрытых здесь, включая соединения, произведенные 10 процессом, включающим контакт соединения, раскрытоого здесь с млекопитающим, в течение времени, достаточного для получения метаболического продукта.

10 [0066] Стереохимические определения и обозначения, используемые в настоящем документе, обычно, следуют из Паркер (Parker), и др., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Нью-Йорк и Eliel, и др., "Stereochemistry of 15 Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк, 1994.

15 [0067] Любой асимметричный атом (например, углерод и т.п.) соединения, раскрытоого в настоящем документе, может присутствовать в рацемическом или энантиомерно обогащенном состоянии, например, конфигурации (R)-, (S)- или (R, S)-. В определенных воплощениях каждый асимметричный атом имеет, по крайней мере, 50%-й 20 энантиомерный избыток, по крайней мере 60%-й энантиомерный избыток, по крайней мере 70%-й энантиомерный избыток, по крайней мере 80%-й энантиомерный избыток, по крайней мере 90%-й энантиомерный избыток, по крайней мере 95%-й энантиомерный избыток или по крайней мере 99%-й энантиомерный избыток в конфигурации (R)- или (S)-.

20 [0068] Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, раскрытых здесь, включая, без ограничений, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, являются частью данного изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. имеют 25 способность вращать плоскость плоскополяризованного света. В описании оптически активного соединения префиксы D и L, или R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы о ее хиральном центре. Префиксы d и l или (+) и (-) используются для обозначения признака вращения плоскополяризованного света соединения, причем (-) или l подразумевают, что соединение является левовращающим. Соединение, обозначаемое префиксом (+) или d, является правовращающим. Для данной 30 химической структуры эти стереоизомеры идентичны за исключением того, что они являются зеркальными отражениями друг друга. Определенный стереоизомер может также упоминаться как энантиомер, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50:50 упоминается как рацемическая смесь или рацемат, который может быть образован в случае отсутствия стереовыбора или 35 стереоспецифичности в химической реакции или процессе. Термин «рацемическая смесь» или «рацемат» относится к эквимолекулярной смеси двух энантиомерных разновидностей, лишенных оптической активности.

35 [0069] Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам различных энергий, которые равнозначны через низкоэнергетический барьер. 40 Если таутомеризация возможна (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные преобразования через миграцию протона, такие как изомеризации имина-энамина и кето-энола. Таутомеры валентности включают взаимные преобразования перестройкой некоторых электронов связи. 45 Определенным примером кето-энольной таутомеризации является взаимное преобразование таутомеров пентан-2,4-дион и 4-гидроксипент-3-эн-2. Другим примером таутомеризации является таутомеризация фенола-кето. Определенным примером таутомеризации фенола-кето является взаимное преобразование пиридин-4-ол и пиридин-

4(1Н)-он таутомеров. Если не указано иное, все таутомерные формы составов, раскрытых в настоящем изобретении, находятся в рамках изобретения.

[0070] Термин "Фармацевтически приемлемые соли" относится к органическим или неорганическим солям соединения, раскрытоого в настоящем документе.

5 Фармацевтически приемлемые соли известны в области. Например, Berge и др., описывает фармацевтически приемлемые соли подробно в журнале *J. Pharmacol Sci*, 1977, 66, 1-19, который включен ссылкой. Некоторые неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают неорганические кислоты, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и 10 перхлорная кислота; или органические кислоты, такие как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; или при помощи других способов, используемых в области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, соль яблочной кислоты, 2-гидракриловую кислую соль, альгинат, аскорбат, аспартат, 15 бензенсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфановую кислую соль, camphorсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептанаат, гексаноат, йодгидрат, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, 20 нитрат, олеат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, роданид, р-толуолсульфонат, ундецианат, соли валерата, и т.п. Соли, полученные из надлежащих основ, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$. Настоящее изобретение также предполагает образование четвертичного основания любых основных содержащих 25 азот групп соединений, раскрытых в настоящем документе. Продукты, растворимые или дисперсные в воде или масле, могут быть получены таким образованием четвертичного основания. Примеры солей щелочи или щелочноземельного металла включают натрий, литий, калий, кальций, магний, и т.п. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают, в надлежащих случаях, нетоксичный аммоний, 30 четвертичный аммоний и катионы амина, сформированные с помощью противоионов, таких как галид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, C_{1-8} сульфонат или арильный сульфонат.

[0071] «Сольват» относится к ассоциации или комплексу одной или нескольких растворяющих молекул и соединения, раскрытоого в настоящем документе. Некоторые неограничивающие примеры растворителей, формирующих сольваты, включают воду, изопропанол, этанол, метанол, DMSO, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

[0072] Термин «гидрат» относится к комплексу, где растворяющая молекула является водой.

40 [0073] Термин «блокирующая группа» или «Pg» относится к заместителю, обычно использующемуся, чтобы заблокировать или защитить определенную функциональность при реакции с другими функциональными группами в соединении. Например, «блокирующая группа амина» является заместителем, присоединенным к аминогруппе, блокирующей или защищающей функциональность амино в соединении. Некоторые 45 неограничивающие примеры подходящих блокирующих групп амино включают ацетил, трифтороацетил, t-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBZ) и 9-фторенилметиленоксикарбонил (Fmoc). Точно так же «блокирующая группа гидрокси» относится к заместителю гидроксильной группы, блокирующей или защищающей функциональность гидрокси. Некоторые неограничивающие примеры подходящих

блокирующих групп гидрокси включают ацетил и силил. «Блокирующая группа карбокси» относится к заместителю карбоксильной группы, блокирующей или защищающей функциональность карбокси. Некоторые неограничивающие примеры общих блокирующих групп карбокси включают $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, цианоэтил, 2-

⁵ (триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(р-толуолсульфонил)этил, 2-(р-нитрофенилсульфонил)этил, 2-(дифенилфосфино)этил, нитроэтил, и т.п. Для общего описания блокирующих групп и их использования, см. Грин (Greene) и др., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1991 и Kocienski и др., *Protecting Groups*, Thieme, Штутгарт, 2005.

¹⁰ [0074] Кроме того, соединения, раскрытые в настоящем документе, включая их соли, могут также быть получены в форме гидратов, или включать другие растворители, такие как этанол, DMSO, и т.п., используемые для их кристаллизации. Соединения данного изобретения могут по своей природе или согласно замыслу формировать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому, ¹⁵ предполагается, что изобретение охватывает сольватированные и несольватированные формы.

[0075] Любая формула, данная в настоящем приложении, также представляет собой изотопически необогащенные формы, а также изотопически обогащенные формы соединений. Изотопически обогащенные соединения имеют структуры, изображенные ²⁰ формулами, данными здесь за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, ^2H (дейтерий, ²⁵ D), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I .

[0076] В другом аспекте соединения изобретения включают изотопически обогащенные соединения, определенные в настоящем документе, например те, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{14}C и ^{18}F , или те, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопически обогащенные соединения полезны в метаболических исследованиях (с ^{14}C), ³⁰ исследованиях кинетической реакции (с, например, ^2H или ^3H), для обнаружения или способов отображения, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая ³⁵ количественное содержание лекарственного средства или распределения ткани субстрата, или при радиоактивной терапии пациентов. В частности, ^{18}F -обогащенное соединение может быть особенно желательным для исследований SPECT или PET. Изотопически обогащенные соединения по Формуле (I) или (Ia) могут быть обычно ⁴⁰ подготовлены стандартными способами или процессами, известными специалистам в области, аналогично описанным в сопровождающих Примерах и Препаратах с помощью надлежащего изотопически маркированного реактива, вместо немаркированного реактива, используемого ранее.

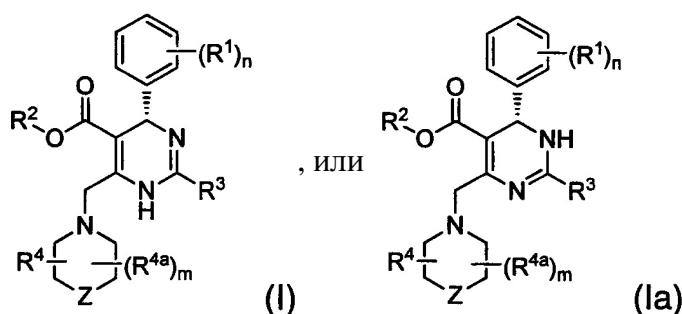
[0077] Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, особенно дейтерия (т.е. ^2H или D) может дать определенные терапевтические преимущества, вытекающие из большей метаболической стабильности, например, увеличенный период полураспада *in vivo*, уменьшенные требования дозировки или усиление терапевтического индекса. Очевидно, что дейтерий в этом контексте расценивается как заместитель соединения

по формуле (I) или (Ia). Концентрация более тяжелого изотопа, в частности,дейтерия, может быть определена фактором изотопного обогащения. Термин «фактор изотопного обогащения», как используется в настоящем документе, означает отношение между изотопным изобилием и естественным изобилием указанного изотопа. Если заместитель 5 в соединении настоящего изобретения является дейтерием, такое соединение имеет фактор изотопного обогащения для каждого определяемого атома дейтерия, по крайней мере, 3500 (инкорпорация дейтерия на 52,5% в каждом определяемом атоме дейтерия), по крайней мере, 4000 (60% инкорпорация дейтерия), по крайней мере, 4500 (инкорпорация дейтерия на 67,5%), по крайней мере, 5000 (75% инкорпорация дейтерия), 10 по крайней мере, 5500 (инкорпорация дейтерия на 82,5%), по крайней мере, 6000 (90% инкорпорация дейтерия), по крайней мере, 6333,3 (95% инкорпорация дейтерия), по крайней мере, 6466,7 (97% инкорпорация дейтерия), по крайней мере, 6600 (99% инкорпорация дейтерия), или, по крайней мере, 6633,3 (инкорпорация дейтерия на 99,5%). Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают 15 сольваты, где растворитель кристаллизации может быть изотопически замещен, например, CDCl_3 , d_6 -ацетон, DMSO-d_6 .

ОПИСАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0078] Изобретение касается новых соединений дигидропиrimидина и фармацевтических композиций и их применения в изготовлении медикаментов для 20 профилактики, контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания, в частности, инфекции гепатита В (ВГВ) или заболевания, вызванного инфекцией гепатита В.

[0079] В одном аспекте, описанном в настоящем документе, соединения, имеющие 25 формулу (I) или (Ia) или их энантиомер, диастереоизомер, таутомер, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер, N-оксид или фармацевтически приемлемая соль,



где каждый R^1 независимо H , F , Cl , Br , I , нитро, трифторметил или циано;

35 каждый R^2 является независимо метилом или этилом;

каждый R^3 независимо тиазолил, оксазолил или имидазолил; произвольно каждый из тиазолила, оксазолила и имидазолила независимо замещается или не замещается 40 метилом или циклопропилом;

каждый Z независимо O или S ;

каждый R^4 независимо $-(\text{CR}^5\text{R}^{5a})_t-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$;

каждый R^{4a} независимо H , метил или изопропил;

каждый R^5 и R^{5a} независимо H , F или метил или R^5 и R^{5a} , вместе с атомом углерода,

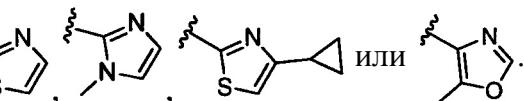
45 к которому они присоединены, формируют циклопропил или $-\text{C}(=\text{O})$, а именно, CR^5R^{5a} является циклопропилом или $-\text{C}(=\text{O})$;

где каждый n равняется независимо 1, 2 или 3;

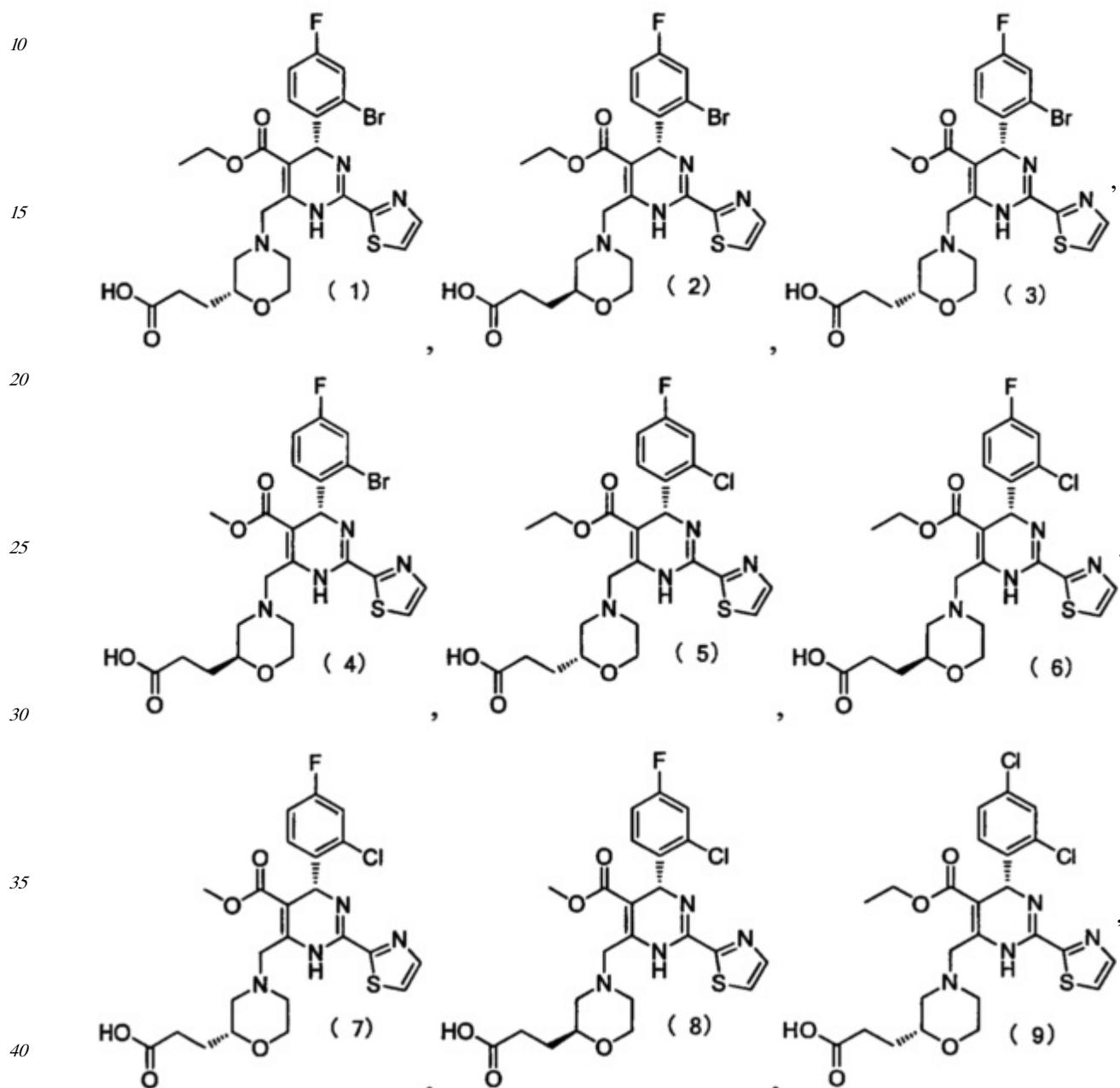
каждый t независимо 0, 1 или 2; и

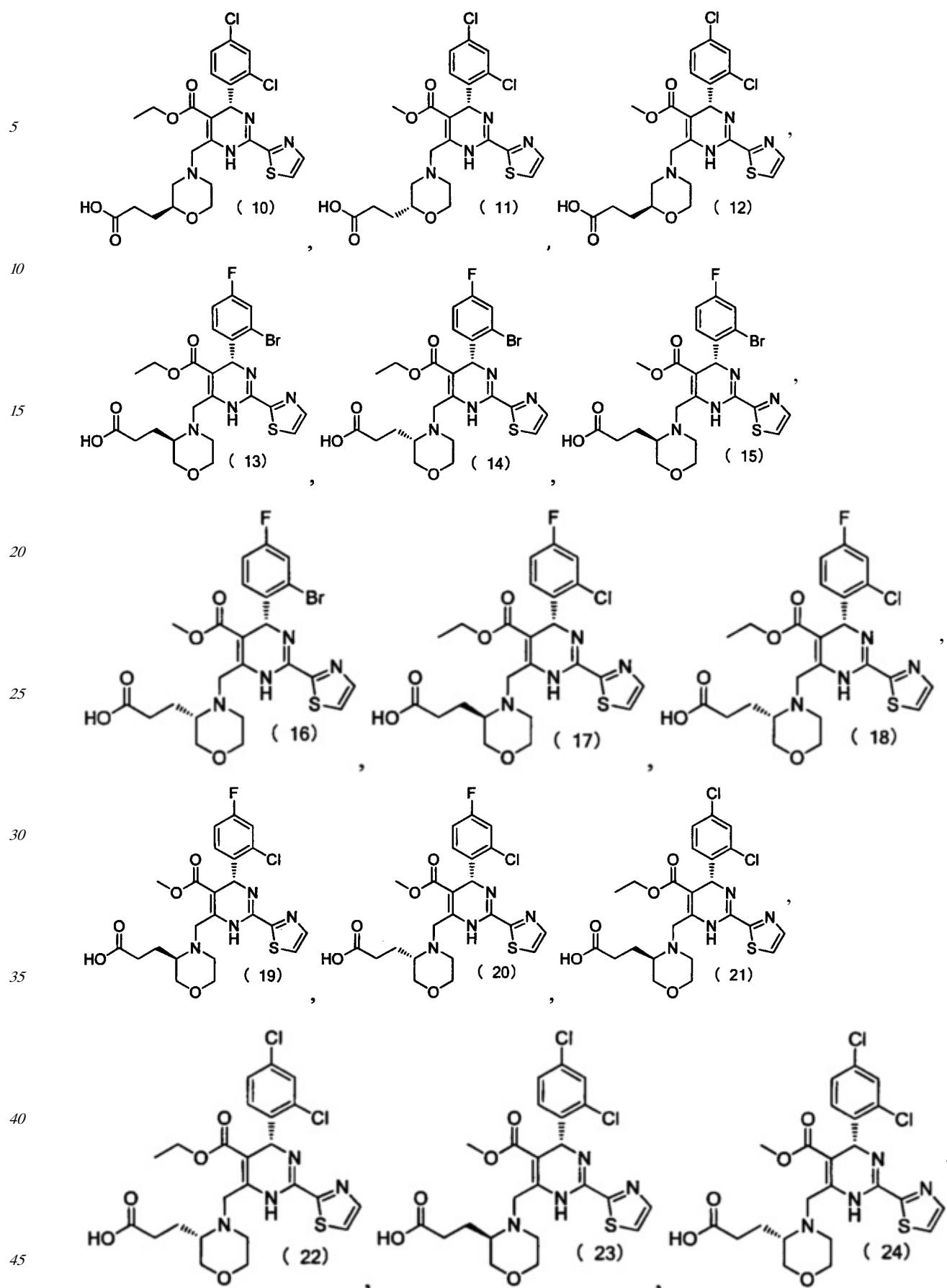
т равняется 1, 2, 3 или 4;

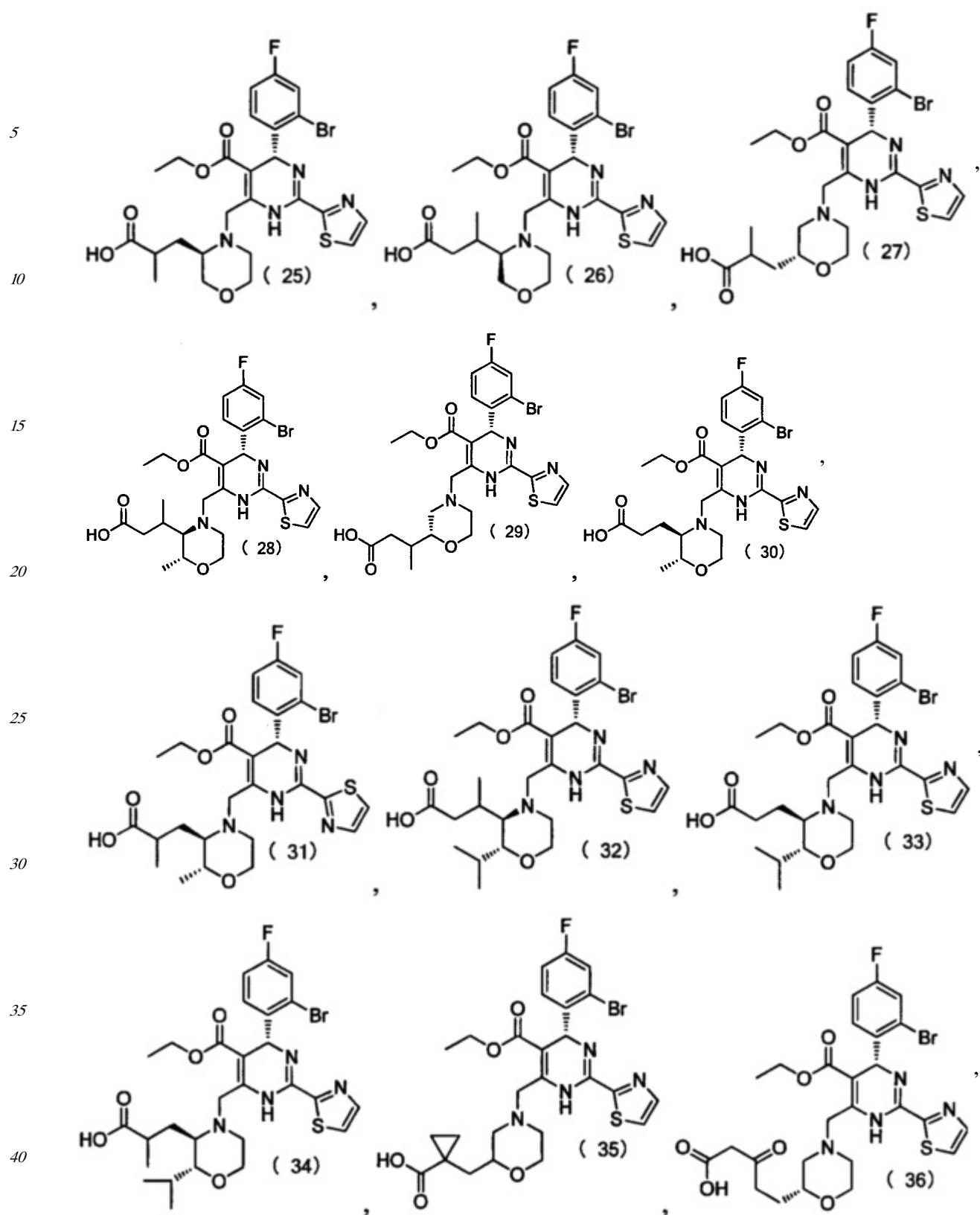
[0080] В определенных воплощениях,

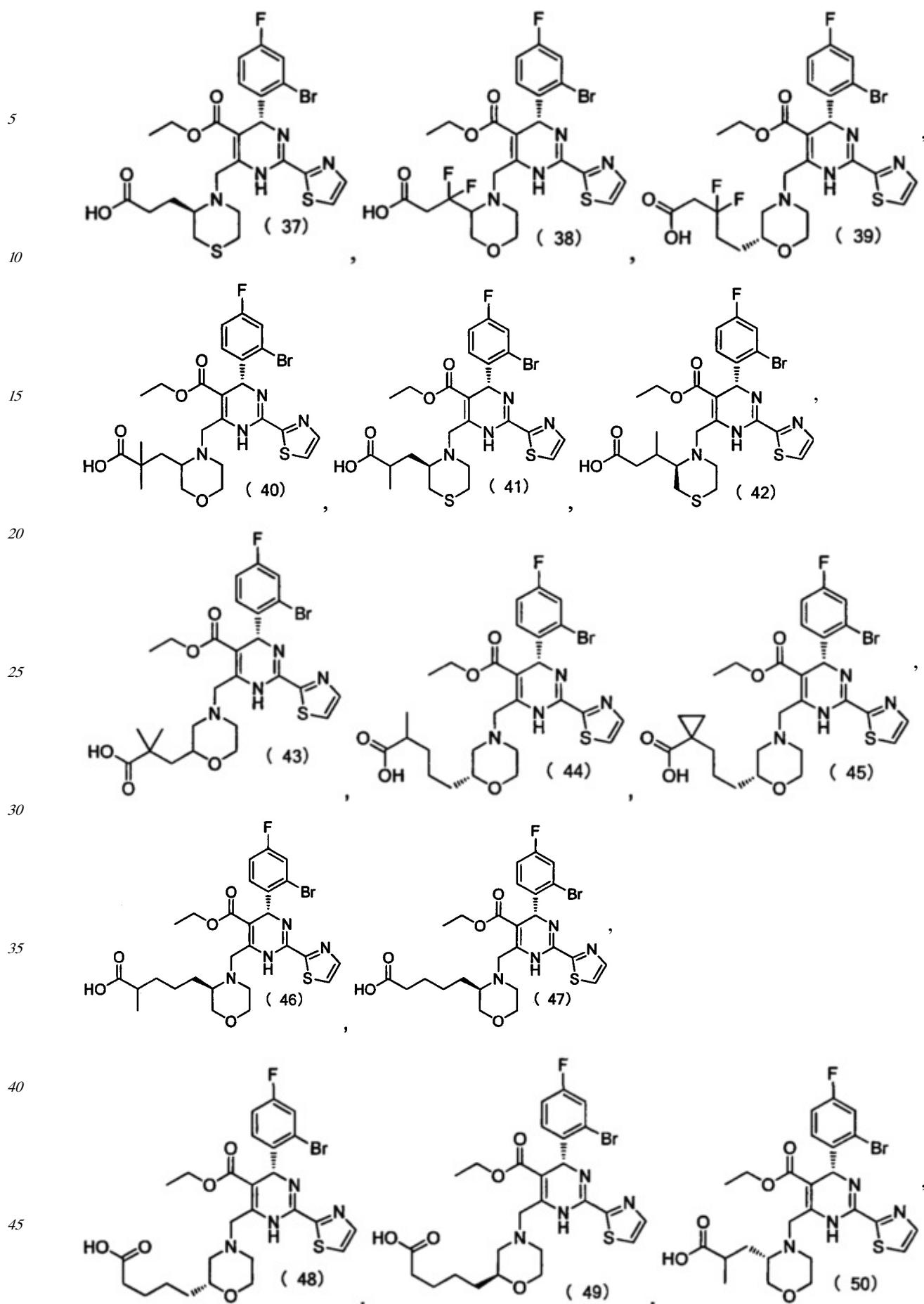
5 R^3 представляет собой .

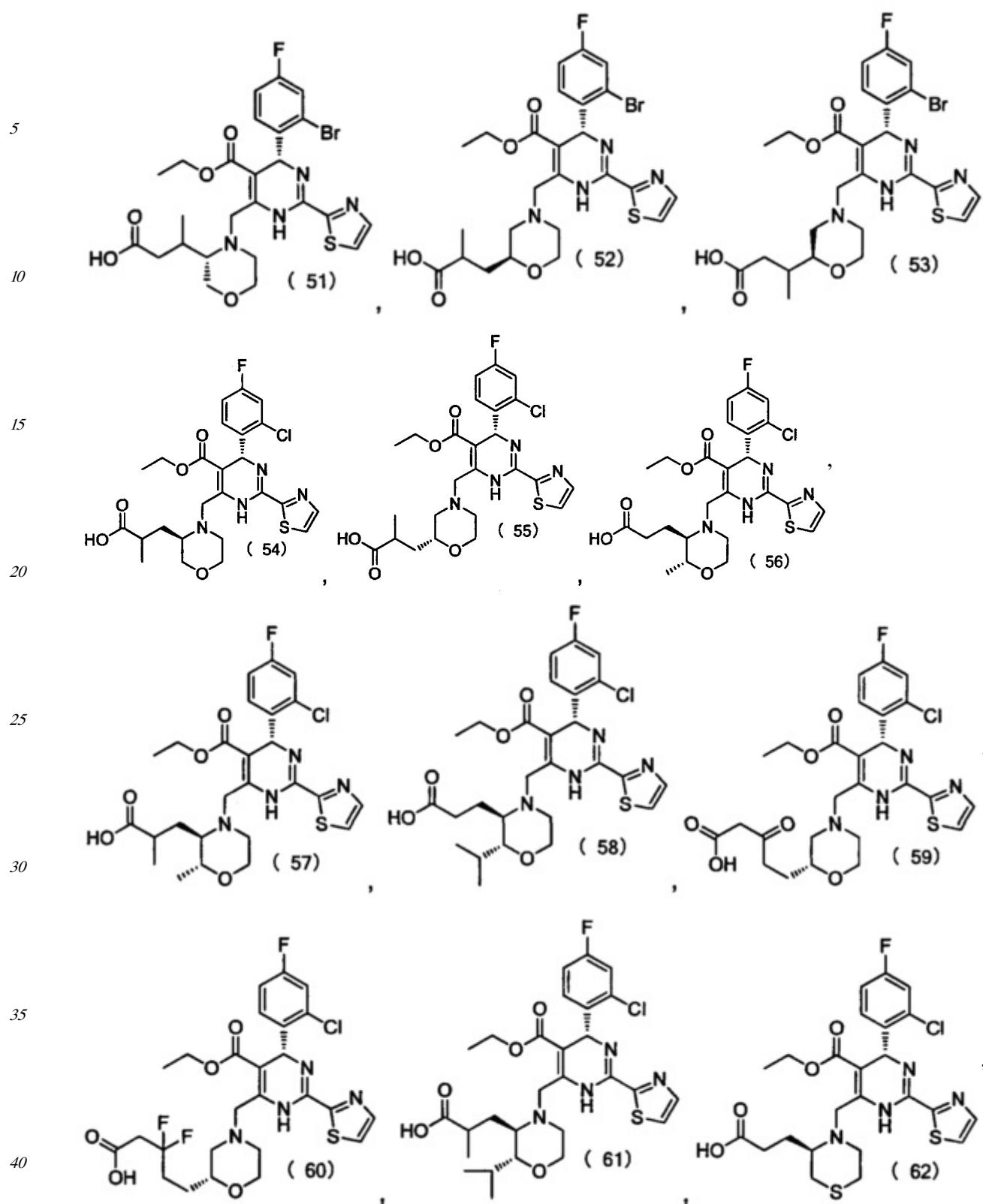
[0081] В других воплощениях, описанных в настоящем документе, одно из соединений представлено ниже, или является его энантиомером, диастереоизомером, таутомером, гидратом, сольватом или фармацевтически приемлемой солью, без ограничений:

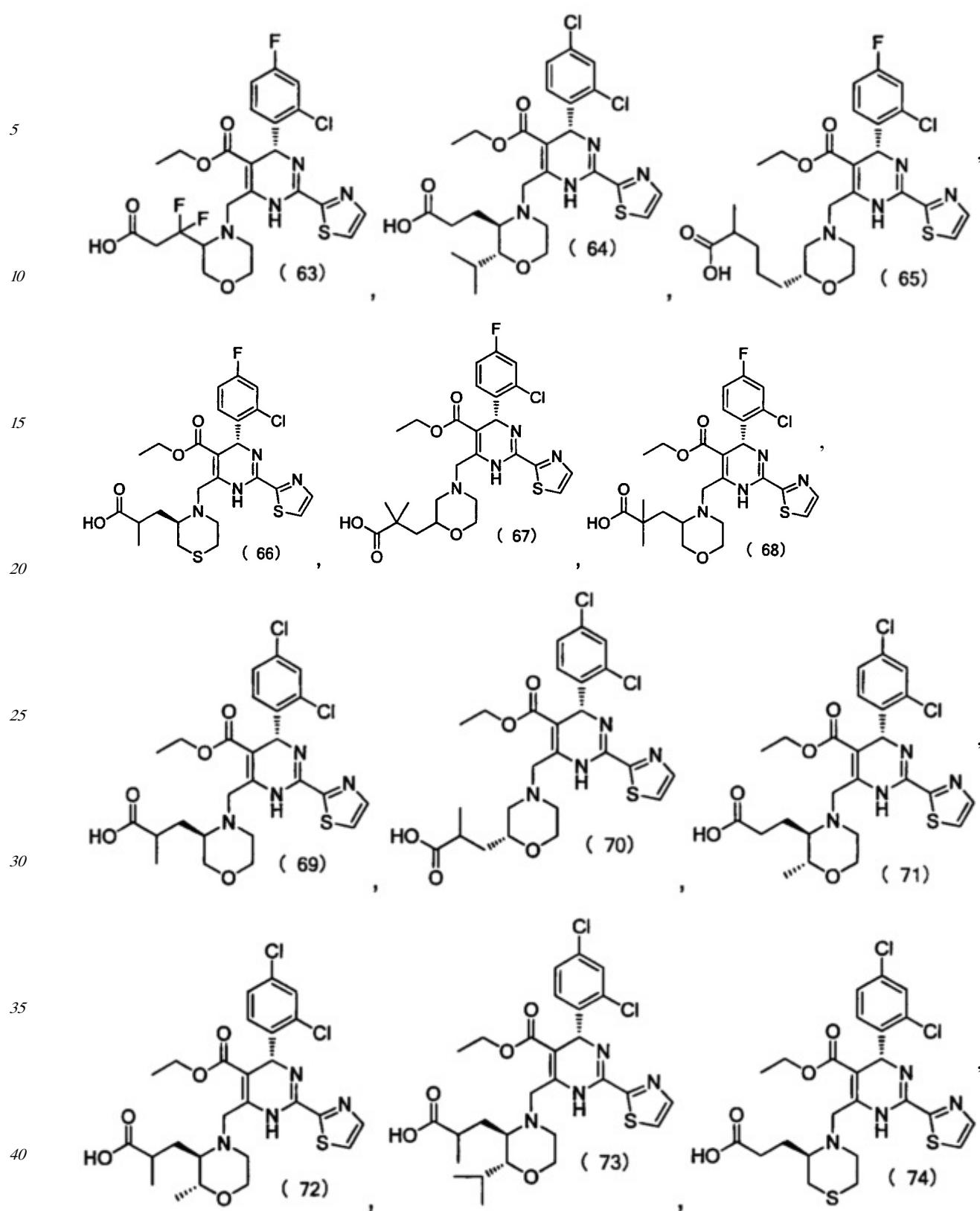


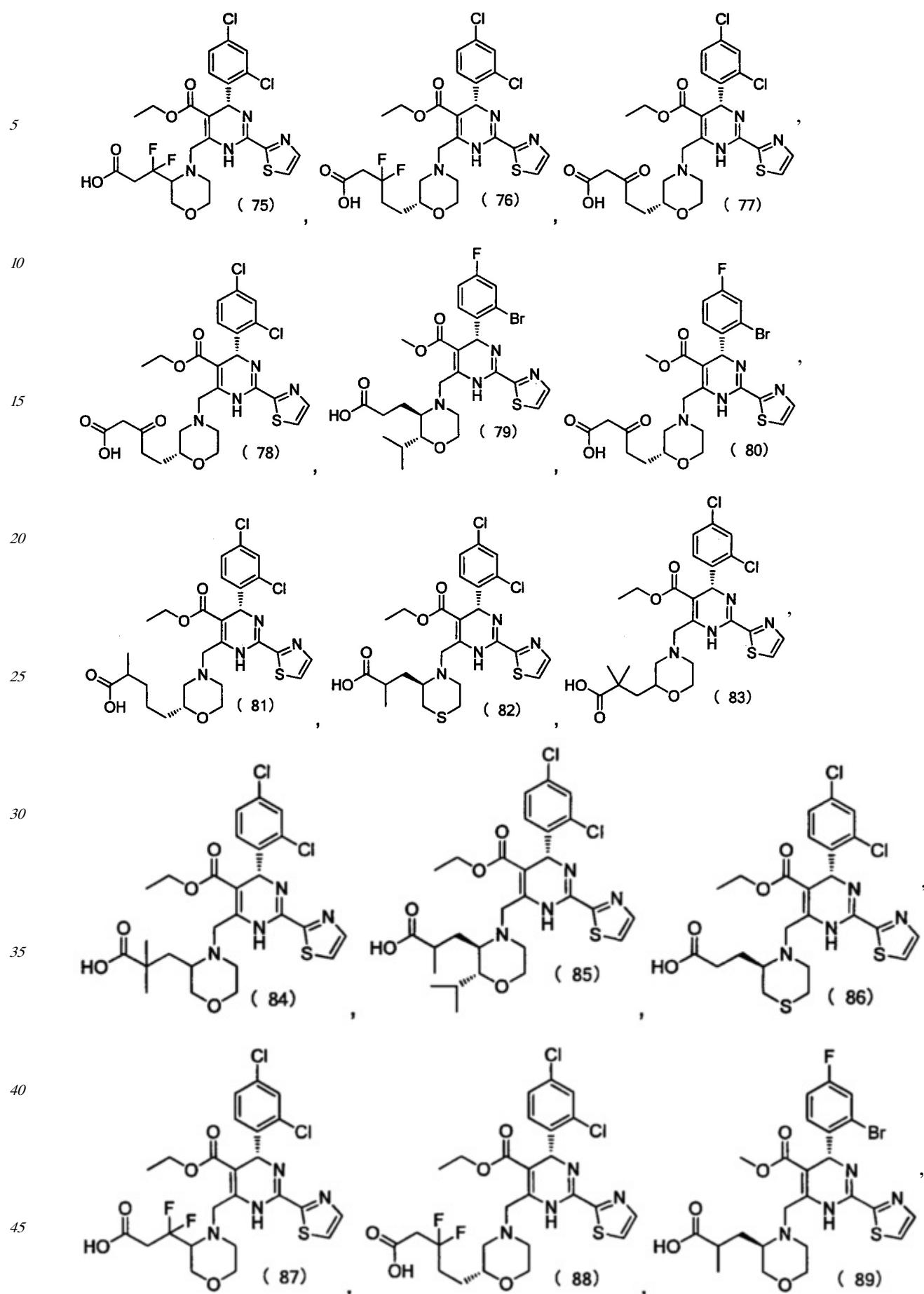


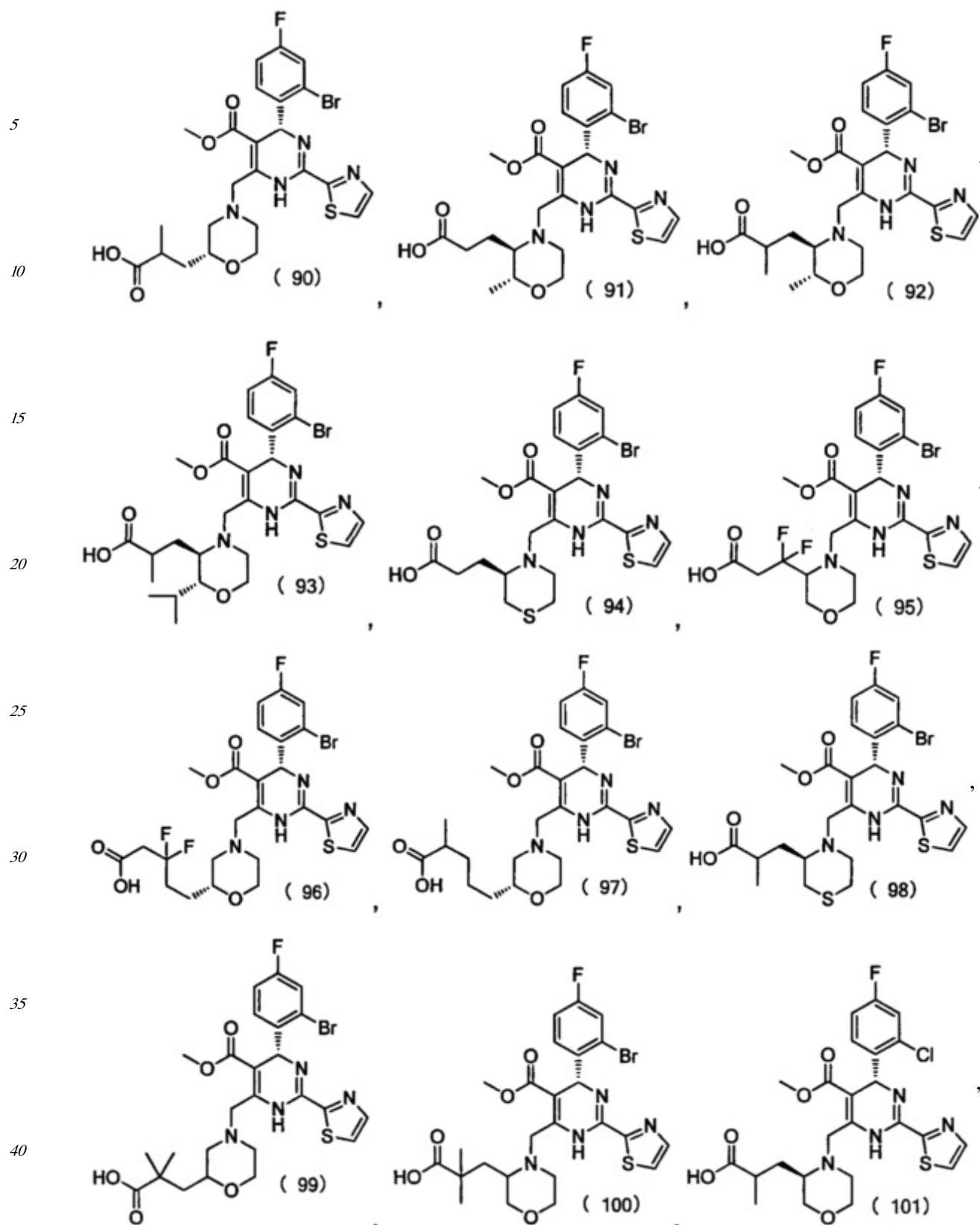


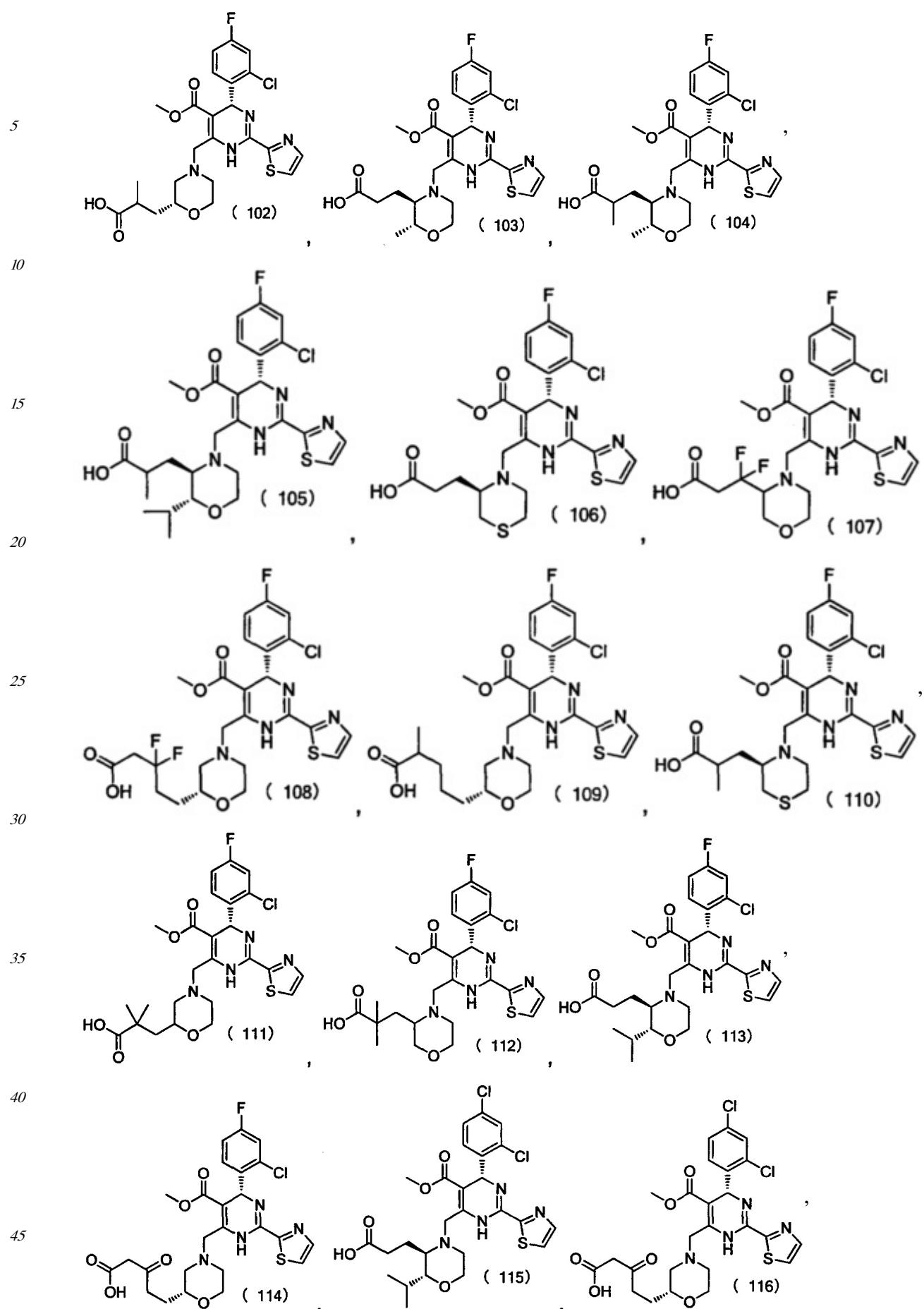


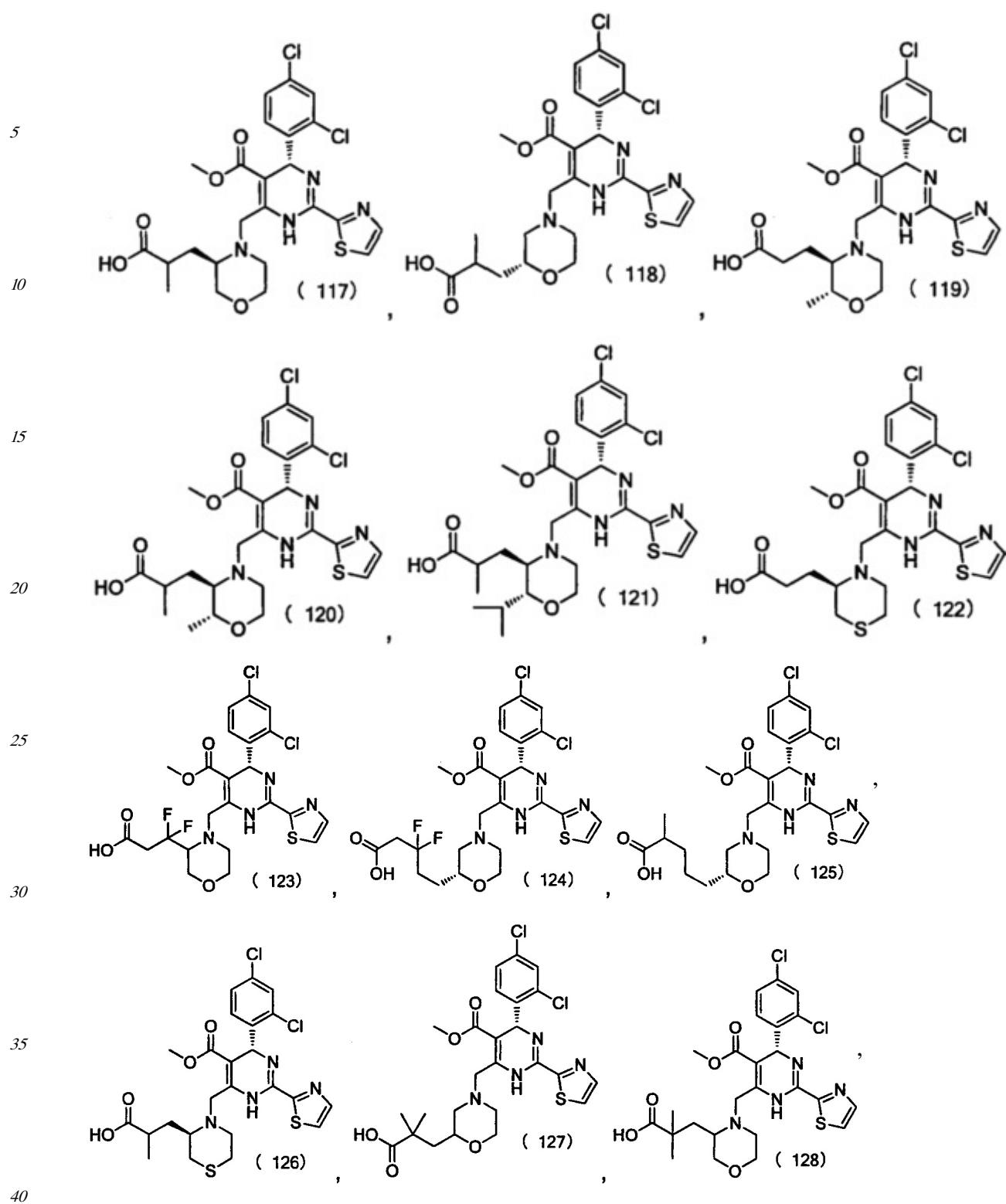


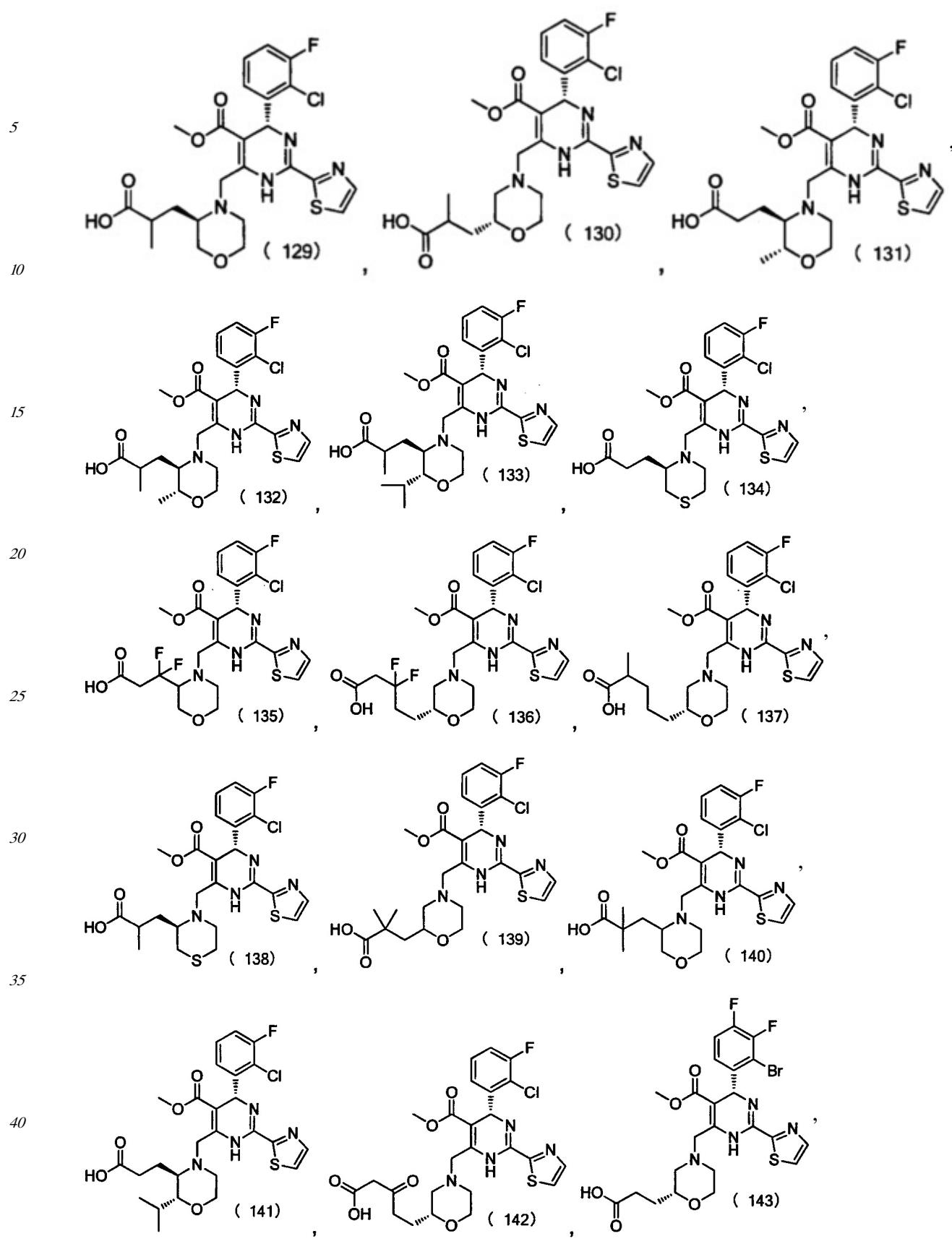


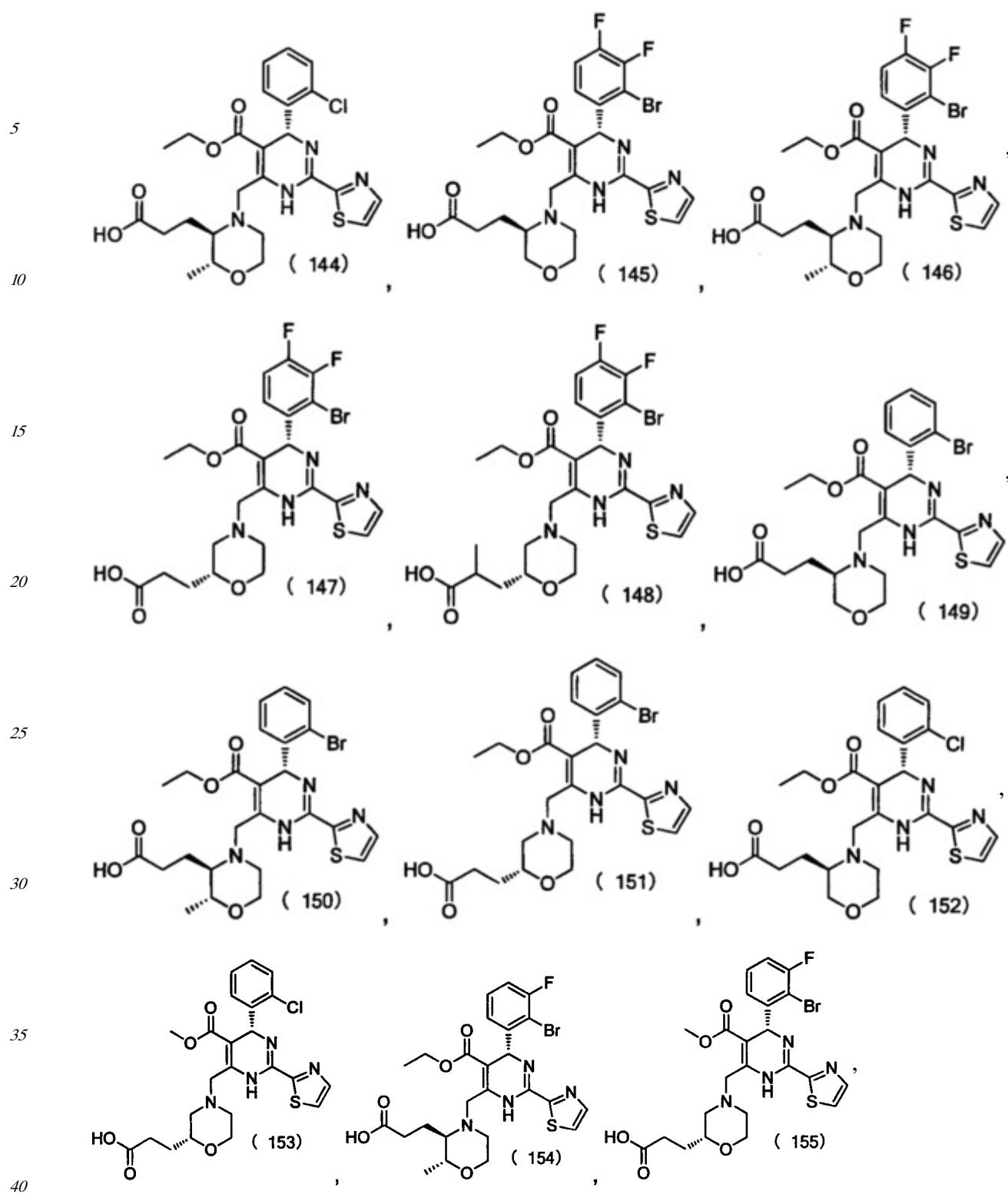


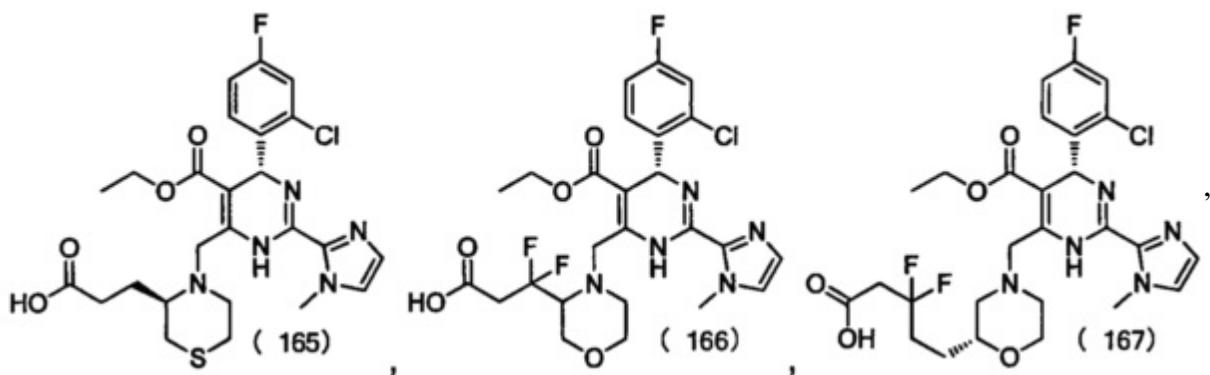
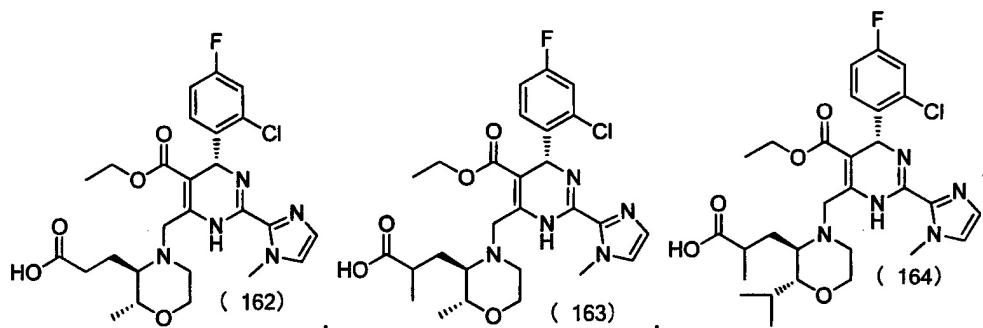
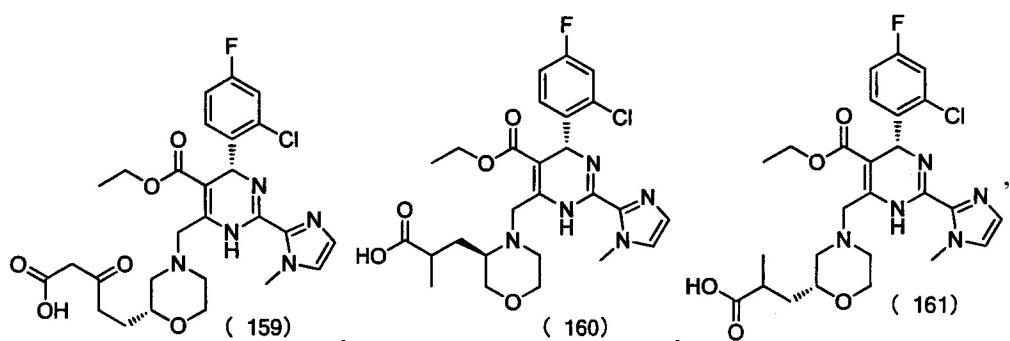
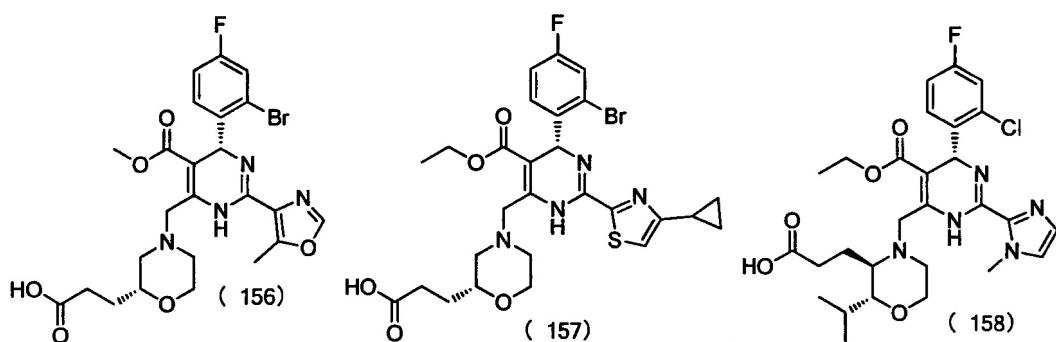






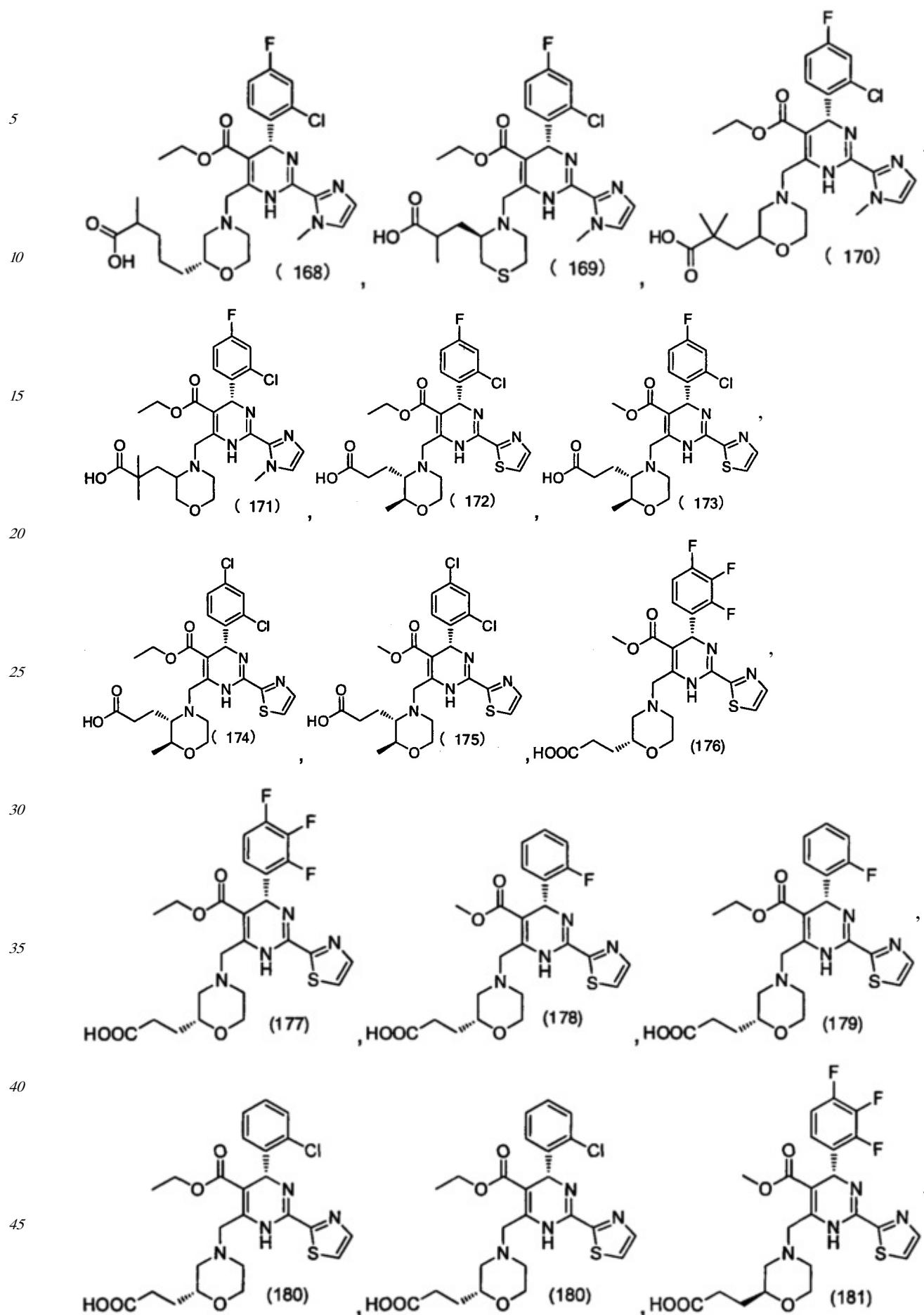


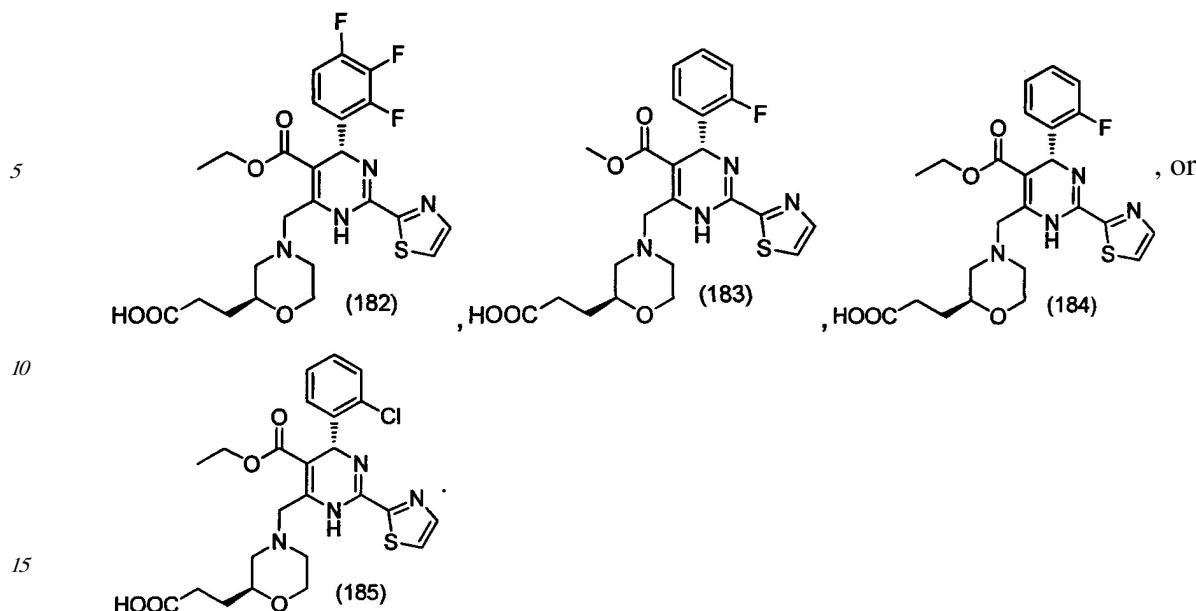




40

45





[0082] В одном аспекте, данном в настоящем документе, фармацевтическая композиция, включает соединение, раскрытое в настоящем документе.

[0083] В определенных воплощениях фармацевтическая композиция далее включает

20 фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель, разжижитель, вспомогательное вещество, несущую среду или их комбинацию.

[0084] В определенных воплощениях фармацевтическая композиция далее включает анти-ВГВ агент.

25 [0085] В определенных воплощениях анти-ВГВ агент является ингибитором полимеразы ВГВ, иммуномодулятором или интерфероном.

[0086] В определенных воплощениях анти-ВГВ агент включает, по крайней мере, одно вещество, выбранное из группы, состоящей из ламивудина, телбивудина, тенофовира, энтекавира, адефовира, дипивоксила, альфаферона, аллоферона, целмолейкина, клевудина, эмтрицитабина, фамцикловира, ферона, фепатекта СР, интефена, интерферона α -1b, интерферона α , интерферона α -2, интерферона α -2a, интерферона α -2b, интерферона β -1a, интерлейкина-2, мивотилата, нитазоксанида, пегинтерферона альфа-2a, рибавирина, роферона-А, сизофирана, евфоравака, ринтатолимода, фосфазида, геплисава, левамизола и пропагермания.

30 [0087] В другом аспекте, данном в настоящем документе, использование соединения или фармацевтической композиции при изготовлении медикамента для профилактики, контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания или заболевания ВГВ.

[0088] В некоторых воплощениях, вирусным заболеванием или заболеванием ВГВ является инфекция гепатита В или заболевание, вызванное инфекцией гепатита В.

35 [0089] В других воплощениях заболевание, вызванное инфекцией гепатита В, является циррозом или гепатоцеллюлярным раком.

[0090] В другом аспекте, данном в настоящем документе, соединение или фармацевтическая композиция для использования в профилактике, контроле, лечении или уменьшении вирусного заболевания или заболевания ВГВ.

40 [0091] В некоторых воплощениях, вирусным заболеванием или заболеванием ВГВ является инфекция гепатита В или заболевание, вызванное инфекцией гепатита В.

[0092] В других воплощениях заболевание, вызванное инфекцией гепатита В, является циррозом или гепатоцеллюлярным раком.

[0093] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способ профилактики,

контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания или заболевания ВГВ, включающий введение пациенту терапевтически эффективного объема соединения или фармацевтической композиции.

[0094] В некоторых воплощениях, вирусным заболеванием или заболеванием ВГВ

5 является инфекция гепатита В или заболевание, вызванное инфекцией гепатита В.

[0095] В других воплощениях заболевание, вызванное инфекцией гепатита В, является циррозом или гепатоцеллюлярным раком.

[0096] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способы профилактики, контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания или заболевания ВГВ,

10 включающие введение пациенту фармацевтически эффективного объема соединения, раскрытое здесь, или фармацевтической композиции, раскрытой здесь.

[0097] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способы профилактики, контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания или заболевания ВГВ у пациента, включающие введение фармацевтически эффективного объема соединения,

15 раскрытое здесь, пациенту.

[0098] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способы профилактики, контроля, лечения или уменьшения вирусного заболевания или заболевания ВГВ у пациента, включающие введение фармацевтически эффективного объема фармацевтических композиций, раскрытых здесь, пациенту.

20 [0099] В другом аспекте, данном в настоящем документе, использование соединения, раскрытое здесь при изготовлении медикамента для профилактики, контроля или лечения вирусного заболевания или заболевания ВГВ и уменьшения степени тяжести вирусного заболевания или заболевания ВГВ.

[00100] В другом аспекте, данном в настоящем документе, использование

25 фармацевтической композиций, раскрытой здесь при изготовлении медикамента для профилактики, контроля или лечения вирусного заболевания или заболевания ВГВ и уменьшения степени тяжести вирусного заболевания или заболевания ВГВ в организме.

[00101] В некоторых воплощениях, организм или пациент является млекопитающим; в других воплощениях, организм или пациент является человеком. В других воплощениях

30 способ далее включает контакт киназы или организма с анти-ВГВ агентом.

[00102] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способ ингибиования инфекции ВГВ, включая контакт клетки или множества клеток с эффективным объемом соединения для ингибиования ВГВ, раскрытое здесь, или его фармацевтическая композиция. В других воплощениях способ далее включает контакт клеток с анти-ВГВ

35 агентом.

[00103] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способ лечения заболевания ВГВ, причем способ включает введение нуждающемуся пациенту эффективный терапевтический объем соединения, раскрытое здесь, или его фармацевтической композиции. В других воплощениях способ далее включает введение пациенту анти-

40 ВГВ агента.

[00104] В другом аспекте, данном в настоящем документе, способ ингибиования инфекции ВГВ, причем способ включает введение нуждающемуся пациенту эффективный терапевтический объем соединения, раскрытое здесь, или фармацевтической композиции, раскрытой здесь. В других воплощениях способ далее включает введение

45 пациенту анти-ВГВ агента.

[00105] В другом аспекте, данном в настоящем документе, включают способы подготовки, способы отделения и способы очищения соединений по Формуле (I) или (Ia) и определенного состава.

[00106] Описание в настоящем документе включает использование соединения, раскрытоого здесь, или его фармацевтически приемлемой соли, при изготовлении медикамента для эффективного ингибиования инфекции ВГВ, включая описание в настоящем документе. Соединения, раскрытые в настоящем документе, используются 5 при изготовлении медикаментов для ингибиования инфекции ВГВ. Соединения, раскрытые здесь, также используются при изготовлении медикаментов, чтобы уменьшить, предотвратить, вылечить или контролировать нарушения через ингибиование ВГВ. Также здесь описывается фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективный объем соединения по Формуле (I) или (Ia) 10 и определенное соединение в сочетании, по крайней мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разжигителем.

[00107] Также здесь описан способ ингибиования нарушений ВГВ у пациента, имеющего или склонного к такому нарушению, причем способ включает лечение пациента терапевтически эффективным объемом соединения по Формуле (I) или (Ia) и 15 определенного состава.

[00108] Если не указано иное, все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты, метаболиты, соли и фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, раскрытых здесь, находятся в рамках изобретения.

[00109] Термин "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, которое 20 приемлемо для использования в фармацевтических целях с токсикологической точки зрения, и не влияет на действие активного ингредиента.

[00110] Соединения, раскрытые здесь также, включают соли таких соединений, которые не обязательно являются фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут быть использованы как промежуточные звенья для подготовки и/или очищения 25 соединений по Формуле (I) или (Ia) и/или для отделения энантиомеров соединений по Формуле (I) или (Ia) или/и определенных соединений.

[00111] Если соединение, раскрытое в настоящем документе, является основой, желаемая соль может быть подготовлена любым подходящим способом, доступным в области, например, обработкой свободной основы неорганической кислотой, 30 например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, и т.п. Или органической кислотой, например, уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, яблочная кислота, 2-гидрокси 35 акриловая кислота, молочная кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота; пираносидильная кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота; альфа-гидрокси кислота, такая как лимонная кислота или винная кислота; аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или 40 глутаминовая кислота; ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота; сульфокислота, такая как кислота p-толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота или 45 трифторметансульфоновая кислота, и т.п.

[00112] Если соединение, раскрытое в настоящем документе, является кислотой, желаемая соль может быть подготовлена любым подходящим способом, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким 45 как амин (основной, вторичный или третичный), гидроокись щелочного металла, аммоний, соль $N^{+}(R^{14})_4$ или гидроокись щелочноземельного металла, и т.п. Некоторые неограничивающие примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиак (первичные,

вторичные, и третичные амины), соли $N^+(R^{14})_4$, такие как R^{14} это H, C₁₋₄ алкил, C₆₋₁₀ арил или C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил, и циклические амины, такие как пиперидин, 5 тетрагидрооксазин и пиперазин и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия, лития, и т.п. Дальнейшие соли включают, в надлежащих случаях, нетоксичный аммоний, четвертичный аммоний и катионы амина, сформированные с помощью противоионов, таких как галид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, C₁₋₈ сульфонат или арилзамещенный сульфонат.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

И ВВЕДЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ

[00113] Изобретение описывает фармацевтические композиции, включающие соединение по Формуле (I) или (Ia), соединение, указанное в настоящем документе, или соединение, определенное в Примерах 1-32, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или наполнитель. Соединение, раскрытое здесь, может 15 эффективно ингибировать ВГВ и подходит для использования при лечении или уменьшении заболеваний, вызванных вирусами, в частности, острыми и хроническими постоянными инфекциями ВГВ. Хронические вирусные заболевания, вызванные ВГВ, могут ухудшить состояние, и хроническая инфекция ВГВ может вызвать цирроз печени и/или гепатоцеллюлярный рак во многих случаях.

[00114] Соединения, раскрытые в настоящем документе, подходят для лечения острых и хронических вирусных инфекций, особенно подходят для эффективного ингибирования ВГВ. Соединения, раскрытые в настоящем документе, подходят для использования в лечении или уменьшении заболеваний, вызванных вирусами, в частности острыми и хроническими постоянными инфекциями ВГВ. Хронические вирусные заболевания, 25 вызванные ВГВ, могут ухудшить состояние, и хроническая инфекция ВГВ может вызвать цирроз печени и/или гепатоцеллюлярный рак во многих случаях.

[00115] Настоящее изобретение включает фармацевтические препараты, помимо нетоксичных, инертных фармацевтически подходящих носителей, включающие один или несколько соединений, раскрытых в настоящем документе, или их комбинацию, 30 или состоящие из одного или нескольких активных ингредиентов, раскрытых в настоящем документе, или их комбинации.

[00116] Фармацевтические препараты, упомянутые выше, также включают другие активные фармацевтические ингредиенты, кроме соединений, раскрытых в настоящем документе.

[00117] Также очевидно, что определенные соединения, раскрытые в настоящем документе, могут существовать в свободной форме для лечения, или, где это необходимо, как фармацевтически приемлемая производная. Некоторые неограничивающие примеры фармацевтически приемлемой производной включают фармацевтически приемлемые пролекарства, соли, эфиры, соли таких эфиров, или любые другие аддукты или 40 производные, которые после введения нуждающемуся пациенту способны обеспечить, прямо или косвенно, соединение, как описано здесь, или его метаболит или остаток.

[00118] Как описано выше, фармацевтически приемлемые композиции, раскрытые в настоящем документе, дополнительно, включают фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или несущую среду, как используется здесь, 45 включая все растворители, разжижители, или другие несущие среды, дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические вещества, сгущающие или эмульгирующие вещества, консерванты, твердые связующие вещества, смазки и т.п., подходящие для определенной желаемой формы дозировки. Трой (Troy) и др., Remington:

The Science and Practice of Pharmacy, 21 изд., 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Филадельфия, и Сворбик (SWarbrick) и др., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, изд. 1988-1999, Marcel Dekker, Нью-Йорк, все из которых включены ссылкой, раскрывают различные носители, используемые в подготовке фармацевтически приемлемых

5 композиций и известных способов их изготовления. До степени, в которой любая стандартная питательная среда носителя несовместима с соединениями, раскрытыми здесь, например, ввиду любого нежелательного биологического влияния или иного взаимодействия вредным способом с любым другим компонентом фармацевтически приемлемой композиции, его использование находится в рамках настоящего

10 изобретения.

[00119] Некоторые неограничивающие примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают иониты, алюминий, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферизирующие вещества, такие как фосфаты, глицин,

15 сорбиновая кислота, или калиевый сорбат, смеси неполного глицерида насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как сульфат протамина, вторичный кислый фосфат натрия, вторичный кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидная окись кремния, трициклат магния, поливинил пирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовый блок полимеров,

20 ланолин, сахар, например, лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; наполнители, такие как масло какао и воски суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло,

25 кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и лаурат этила; агар; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт, и буферные растворы фосфата, а также другие

30 нетоксичные совместимые смазки, такие как сульфат лаурила натрия и стеарат магния, а также красители, разделители, покрывающие вещества, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты. Для удобства местные обезболивающие, консерванты, буферные вещества и т.д., могут быть растворены в носителях непосредственно.

35 [00120] Фармацевтическая композиция, включающая соединение, раскрытое в настоящем документе, может быть введена любым из следующих путей: перорально, при вдыхании распылением, ректально, через нос, локально, во влагалище, парентерально, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интраперitoneальной, интрапекальной, интравентрикулярной, интрастернальной или 40 внутричерепной инъекцией или вливанием, или введен при помощи эксплантированного резервуара, причем пути введения перорально, внутримышечно, интраперitoneально или внутривенной инъекцией являются предпочтительными.

[00121] Соединение или приемлемая фармацевтическая композиция, включающие соединение, раскрытое в настоящем документе, могут вводиться в форме однократной 45 дозировки. Форма дозировки может быть жидкой или твердой. Жидкая форма включает истинный раствор, коллоиды, макрочастицы, эмульсии, супспензии. Другие формы дозировки включают таблетки, капсулы, драже, аэрозоли, таблетки, порошок, растворы, супспензии, эмульсии, гранулы, суппозитории, лиофилизированный порошок для

инъекции, клатраты, имплантаты, пластиры, линименты, и т.п.

[00122] Пероральные таблетки и капсулы могут включать наполнители, например, связующие вещества, такие как сироп, гуммиарабик, сорбитол, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, такие как лактоза, сахароза, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбитол, аминоуксусная кислота; смазки, такие как стеарат магния, сапонит, полиэтиленгликоль, кварц, разрыхлители, такие как картофельный крахмал или приемлемые увлажняющие компоненты, такие как сульфат лаурила натрия. Таблетки могут быть покрыты при помощи способов, известных в фармацевтике.

[00123] Пероральный раствор может быть выполнен в виде суспензии из воды и

10 масла, раствора, эмульсии, сиропа или эликсира, или как высушили продукт, к которому вода или другая питательная среда добавляются перед использованием. Эта жидккая форма может включать стандартные добавки, например, суспендирующие вещества, такие как сорбитол, метиловый эфир целлюлозы, сироп глюкозы, желатин, оксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия, 15 гидрогенизовала съедобный жир; эмульгирующие вещества, такие как лецитин,monooleat сорбитана, гуммиарабик; или неводные носители (возможно включая пищевое масло), такие как миндальное масло, жир, такие как глицерин, этиленгликоль или этанол; антисептики, такие как метил или пропил р-гидроксибензоат, сорбновая кислота. При желании добавляется ароматизирующее вещество или краситель.

20 [00124] Суппозиторий может включить стандартный субстрат суппозитория, например, масло какао или другой глицерид.

[00125] Для введения не через желудок жидкую форму дозировки обычно производится из соединения и стерилизованного носителя. Предпочтительным носителем является вода. Согласно выбранному носителю и концентрации лекарственного средства, 25 соединение может быть растворено в носителе или преобразовано в суспензию. При создании раствора для инъекции состав, во-первых, растворяется в воде, и затем фильтруется и стерилизуется до расфасовки по флаконам или ампулам.

[00126] Для местного применения на коже соединение, раскрытое в настоящем документе, может быть преобразован в подходящую форму мази, лосьона или крема, 30 где активный ингредиент суспендирован или растворен в одном или нескольких носителях. Некоторые неограничивающие примеры носителей, используемых для мази, включают минеральное масло, жидкий вазелин, алболен, пропиленгликоль, полиэтиленоксид, полиоксипропилен, эмульгированный воск, воду, и т.п. Некоторые неограничивающие примеры носителей, используемых для лосьона и крема, включают 35 масло, сорбитан, моностеариновый эфир, твин 60, цетиловый воск сложных эфиров, гексадецилен ароматический спирт, 2-октил лауриновый альдегид, бензиловый спирт, вода, и т.п.

[00127] В целом было доказано, что будь то в медицине или в ветеринарии, обеспечено преимущество того, что суммарная доза активного соединения, раскрытоего в настоящем 40 документе, приблизительно 0,5-500 мг каждые 24 часа, предпочтительно 1-100 мг на килограмм массы тела. При необходимости лекарственное средство вводится однократно несколько раз, чтобы, таким образом, достигнуть желаемого эффекта. Объем активного соединения в однократной дозе предпочтительно приблизительно 1-80 мг, более предпочтительно 1-50 мг на килограмм массы тела. Тем не менее, доза 45 может также отличаться согласно типу и массе тела объекта, который получает лечение, вид и степень тяжести заболевания, тип препарата и способа введения лекарственного средства, и периода введения или временного интервала.

[00128] В настоящем документе описана фармацевтическая композиция, далее

включающая агент анти-ВГВ. И агент анти-ВГВ является ингибитором полимеразы ВГВ, иммуномодулятором или интерфероном.

[00129] Агент ВГВ является ламивудином, телбивудином, тенофовиром, энтекавиром, адефовиром, дипивоксилом, альфафероном, аллофероном, цемолейкином, клевудином, эмтрицитабином, фамцикловиром, ферономом, гепатектом СР, интефеном, интерфероном α -1b, интерфероном α , интерфероном α -2a, интерфероном β -1a, интерфероном α -2, интерлейкином-2, мивотилатом, нитазоксанидом, пегинтерфероном альфа-2a, рибавирином, роферон-А, сизофираном, евфораваком, велдоной, ринтатолимодом, фосфазидом, гепливом, интерфероном α -2b, левамизолом или пропагерманием и т.д.

[00130] В другом аспекте, данном в настоящем документе, использование соединения и фармацевтической композиции при изготовлении медикамента для профилактики, контроля, лечения или уменьшения заболевания ВГВ у пациента, включая введение фармацевтически эффективного объема пациенту. Заболевание ВГВ является печеночной болезнью, вызванной инфекцией гепатита В или вирусом гепатита В, включая острый гепатит, хронический гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярный рак. Симптомы острой инфекции вируса гепатита В могут отсутствовать или могут совпасть с симптомами острого гепатита. Пациент с хронической вирусной инфекцией может заболеть активной формой заболевания, которая может прогрессировать до рака печени и цирроза.

[00131] Такие дополнительные агенты могут быть введены отдельно от содержащей соединение композиции как часть режима многократной дозировки. Также такие агенты могут быть частью формы однократной дозировки, смешанной вместе с композицией, раскрытым в настоящем документе, в одном составе. При введении как часть многократного режима дозировки, эти два активных вещества могут быть введены одновременно, последовательно или в течение промежутка времени, что привело бы к желаемому действию агентов.

[00132] Объем и соединения, и дополнительного терапевтического агента (в композициях, включающих дополнительный терапевтический агент, как описано выше), который может быть объединен с материалами носителя для производства формы однократной дозировки, зависит от субъекта и определенного способа введения. Обычно, объем дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях, раскрытых в настоящем документе, не превышает объем, который обычно используется в композиции, включающем терапевтический агент как единственное активное вещество. В другом воплощении, объем дополнительного терапевтического агента в раскрытых композициях составляет приблизительно от 50% до 100% от объема, обычно присутствующем в композиции, включающей такой агент как единственное терапевтически активное вещество. В композициях, включающих дополнительный терапевтический агент, такой дополнительный терапевтический агент и соединение, раскрытое в настоящем документе, могут действовать синергично.

[00133] Соединение, раскрытое в настоящем документе, демонстрирует относительно сильный антивирусный эффект. Этот вид соединения имеет неожиданную антивирусную активность в отношении ВГВ, и таким образом адаптируется для лечения различных вызванных вирусом заболеваний, при определенных острых и хронических вирусных заболеваниях, вызванных ВГВ, может привести к различным синдромам, имеющим различные степени тяжести. Как известно, хроническая инфекция ВГВ может привести к печеночному циррозу и/или раку клеток печени.

[00134] Примеры признаков, подлежащих лечению соединением, раскрытым в настоящем документе, включают: острые и хронические вирусные инфекции, которые

могут привести к инфекционному гепатиту, такие как инфекция ВГВ, и в частности хроническая инфекция ВГВ и острые инфекции ВГВ.

[00135] Изобретение далее касается использования соединений и композиций, определенных выше, для производства медикаментов для лечения и профилактики 5 заболеваний, описанных выше, преимущественно вирусных заболеваний, в частности, гепатита В.

ОБЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ СИНТЕЗА

[00136] В случае каких-либо различий между химическим названием и химической структурой в спецификации, химическая структура является преобладающей.

10 [00137] Обычно соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть подготовлены способами, описанными здесь, где заместители как определяются для Формул (I) или (Ia), выше, если не указано иное. Следующие неограничивающие схемы и примеры представлены для дальнейшей иллюстрации изобретения.

[00138] Для специалистов в области очевидно, что описанные химические реакции 15 могут быть легко адаптированы для приготовления других соединений, раскрытых в настоящем документе, и альтернативные способы для подготовки соединений, раскрытых в настоящем документе, находится в объеме настоящего изобретения.

Например, синтез неиллюстрируемых соединений согласно изобретению может быть успешно выполнен модификациями, очевидными для специалистов в области, например,

20 путем надлежащей защиты вмешивающихся групп, путем использования других подходящих реагентов, известных в области, кроме описанных, и/или путем обычных модификаций условий реакции. Также другие реакции, раскрытые здесь или известные в области, будут признаны приемлемыми для приготовления других соединений, раскрытых в настоящем документе.

25 [00139] В примерах, описанных ниже, если иначе не обозначено, все температуры обозначены в градусах Цельсия (°C). Реактивы были приобретены у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company и Alpha Chemical Company, и использовались без дальнейшей очистки, если не указано иное.

Общие растворители были приобретены у коммерческих поставщиков, таких как Shantou 30 XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., GuangZhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd., и Qingdao Ocean Chemical Factory.

Безводный THF, диоксан, толуол и эфир были получены путем флегмирования растворителя с натрием. Безводный CH_2Cl_2 и CHCl_3 были получены путем

35 флегмирования растворителя с CaH_2 . EtOAc , PE, гексан, DMAC и DMF обработаны безводной Na_2SO_4 до использования.

[00140] Реакции, сформулированные ниже, обычно проводились под положительным давлением азота или аргона или с сушильной трубкой (если не указано иное), в безводных растворителях, и лабораторные колбы были, как правило, оснащены резиновыми 40 септами для введения субстратов и реагентов через шприц. Стеклянная посуда была высушена в термостате и/или под источником тепла.

[00141] Хроматография на колонке проводилась с помощью колонки из геля кварца. Гель кварца (200-300 меш) был приобретен у Циндао Оушен Кемикал Фактори (Qingdao

45 Ocean Chemical Factory). Спектры ^1H NMR были зарегистрированы на спектрометре Bruker на 600 МГц или на 400 МГц с помощью CDCl_3 , d_6 -DMSO, CD_3OD или d_6 -ацетон как раствора (обозначение в ppm), и с помощью TMS (0 ppm) или хлороформа (7,25 ppm) как справочный стандарт. При определении пиковых разнообразий, следующие

используются сокращения: s (синглет), s, s (синглет, синглет), d (дуплет), t (триплет), m (мультиплет), br (расширенный), dd (дуплет дуплетов), ddd (дуплет дуплета дуплетов), dt (дуплет триплетов), br.s (расширенный синглет), ddt (дуплет дуплета триплетов), dddd (дуплет дуплета дуплетов дуплета), td (триплет дуплетов) и brs (расширенный синглет).

5 Соединенные константы, при наличии, обозначаются в герцах (Гц).

Данные о масс-спектре (MS) низкого разрешения были определены на спектрометре Agilent 6320 серии LC-MS, оборудованного двойными насосами G1312A и G1316A TCC (температурный контроль колонки, поддерживаемой при 30°C). Автоматическая пипетка G1329A и датчик G1315B DAD использовались в анализе, и источник ЭРИ использовался на спектрометре LCMS.

10 [00142] Данные о спектральной массе (MS) с низкой разрешающей способностью были определены на Ряду спектрометр Agilent 6120 LCMS, оборудованный насосами четверки G1311A и G1316A TCC (Температурный контроль Столбца, сохраняемого в 30°C). Автоматическая пипетка G1329A и датчик G1315D DAD использовались в анализе, и источник ESI использовался на спектрометре LCMS.

15 [00143] Оба спектрографа были оборудованы SB-C18 Agilent Zorbax (2,1×30 мм, 5 μm). Объем инъекции определялся типовой концентрацией. Скорость потока составляла 0,6 мл/мин; пик ВЭЖХ был зарегистрирован с обнаружением UV-Vis при 210/254 нм. Подвижные фазы состояли из комбинации A (муравьиная кислота 0,1% в CH₃CN) и B (муравьиная кислота 0,1% в H₂O). Условия элюции градиента описаны в Таблице 1:

Таб. 1 Условия элюции градиента

t (мин)	A (CH ₃ CN, 0,1% HCOOH)	B (H ₂ O, 0,1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

25 [00144] Чистота составов оценивалась высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) на аппарате Agilent 1100 с обнаружением УФ при 210 нм и 30 35 254 нм (SB-C18 Zorbax, 2,1×30 мм, 4 μm), 10 минут, скорость потока 0,6 мл/мин, комбинация A (муравьиная кислота 0,1% в CH₃CN) и B (муравьиная кислота 0,1% в H₂O) в режиме градиента (5-95%). Колонка использовалась при 40°C.

40 [00145] Очистка соединений подготовительной хроматографией была осуществлена путем высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на аппарате Agilent 1260 с обнаружением УФ при 278 нм (Daicel CHIRALPAK IC, 10.0×250 мм, 5 μm), 40 минут, скорость потока 2,0 мл/мин, n-гексан-этанол (97:3, об./%). Колонка использовалась при 30°C.

[00146] Следующие сокращения используются в настоящей спецификации:

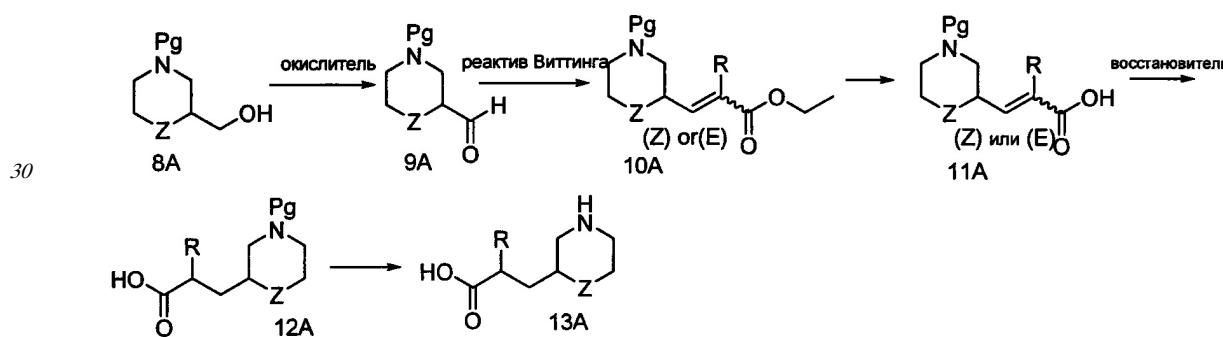
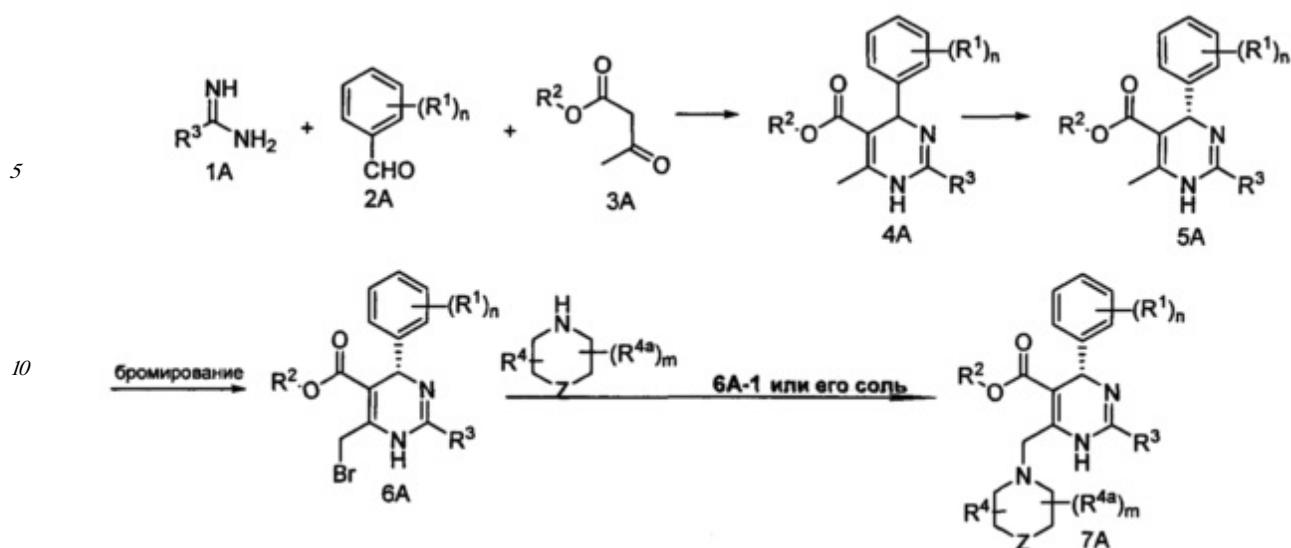
45	MeCN, CH ₃ CN	ацетонитрил
	DCM, CH ₂ Cl ₂	метиленхлорид
	CHCl ₃	хлороформ
	CDCl ₃	хлороформ-d

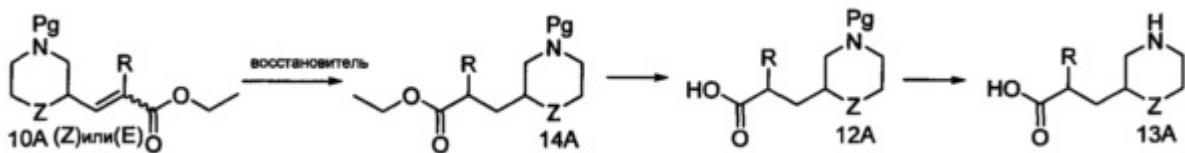
	DMSO-d ₆	этан-d ₆ сульфоксид
	Ацетон-d ₆	CD ₃ COCD ₃
	CDCl ₃	оксид дейтерия
	CCl ₄	тетрахлорметан
5	Boc	терт-бутилоксикарбонил
	(Boc) ₂ O	Ди-терт-бутил дикарбонат
	PE	нефтяной эфир (60-90°C)
	об. %, v:v, v/v	объемное содержание
	EtOAc, EA	этилацетат
	HCl	соляная кислота
10	K ₂ CO ₃	карбонат калия
	NaHCO ₃	бикарбонат натрия
	NaOH	гидроксид натрия
	NaCl	хлорид натрия
	Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
	Et ₃ N, TEA	триэтиламин
15	NBS	N-бромусукцинимид
	H ₂ O	вода
	мл	миллилитр
	КГ, кг	комнатная температура
	ВУ	время удерживания
20	H ₂	водород
	EDC·HCl	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидро-хлорид
	HOAT	1-гидрокси-7-азабензотриазол
	DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
	DCC	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
	DMF	N,N-диметилформамид
25	CbzCl	N-(бензилоксикарбонилокси)усукцинимид
	LiAlH ₄	литий-алюминий гидрид
	THF	тетрагидрофуран
	DMSO	диметилсульфоксид
	Pd/C, Pd-C	палладий на углероде
	CuCN	цианид меди (I)
30	CH ₃ OH	метанол
	N ₂	азот
	NH ₄ Cl	хлорид аммония
	Ac ₂ O	уксусный ангидрид
35	[a] ²⁵ _D	удельное вращение, температура измерения 25°C, с помощью освещения натриевыми лампами
	t _{1/2}	период полураспада
	AUC	область под кривой
	V _{ss}	очевидный объем распределения
	CL	клиренс
40	F	абсолютная биопригодность
	Доза	дозировка
	T _{max}	время до достижения максимума
	C _{max}	пиковая концентрация
	ч*нг/мл	концентрация в крови*время

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ

[00147] Соединения, имеющие Формулу (I) или (Ia), могут быть подготовлены способами, описанными в настоящем документе.

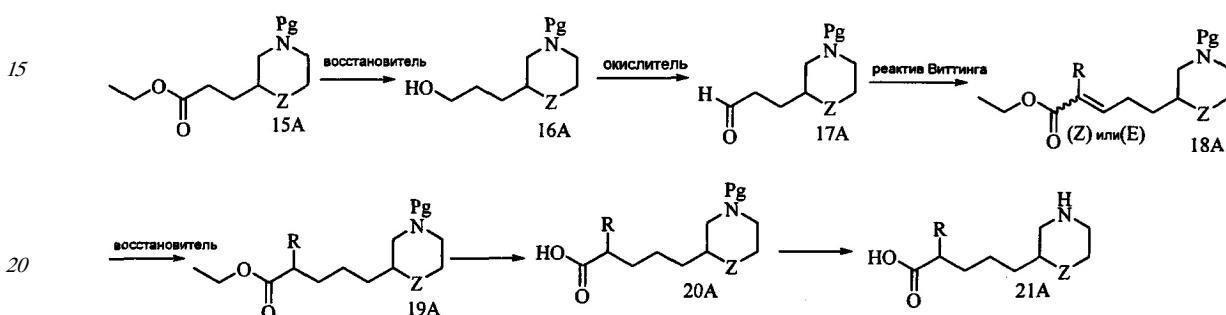
Схема 1





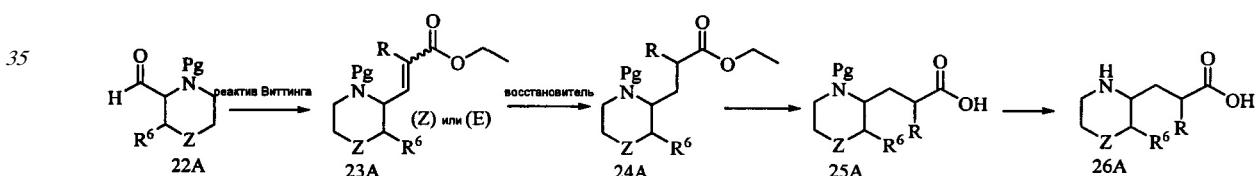
[00150] Целевое соединение 13А может быть подготовлено процессом, проиллюстрированным в Схеме 3, где Z как определяется в настоящем документе. R является водородом или метилом. Pg является аминозащитной группой, например, Boc, Fmoc, CbZ, и т.п. Соединение 10А может быть восстановлено для получения соединения 14А в присутствии восстановителя, и затем соединение 14А может быть преобразовано для получения соединения 12А гидролизом. Впоследствии, защитная группа Pg соединения 12А может быть удалена для получения соединения 13А.

Схема 4



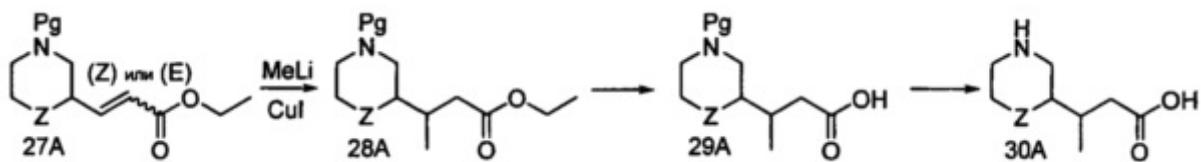
[00151] Целевое соединение 21А может быть подготовлено процессом, проиллюстрированным в Схеме 4, где Z как определяется в настоящем документе. R является водородом или метилом. Pg является аминозащитной группой, например, Boc, Fmoc, CbZ, и т.п. Соединение 15А может быть преобразовано для получения соединения 16А в присутствии восстановителя. Соединение 16А может быть преобразовано для получения соединения 17А в присутствии оксиданта (например, Десс-Мартин периодинан). Реакция Виттинга соединения 17А с реагентом Виттинга для получения соединения 18А. Соединение 18А может быть восстановлено для получения соединения 19А, и затем соединение 19А может быть преобразовано для получения соединения 20А гидролизом. Впоследствии, защитная группа Pg соединения 20А может быть удалена для получения соединения 21А.

Схема 5



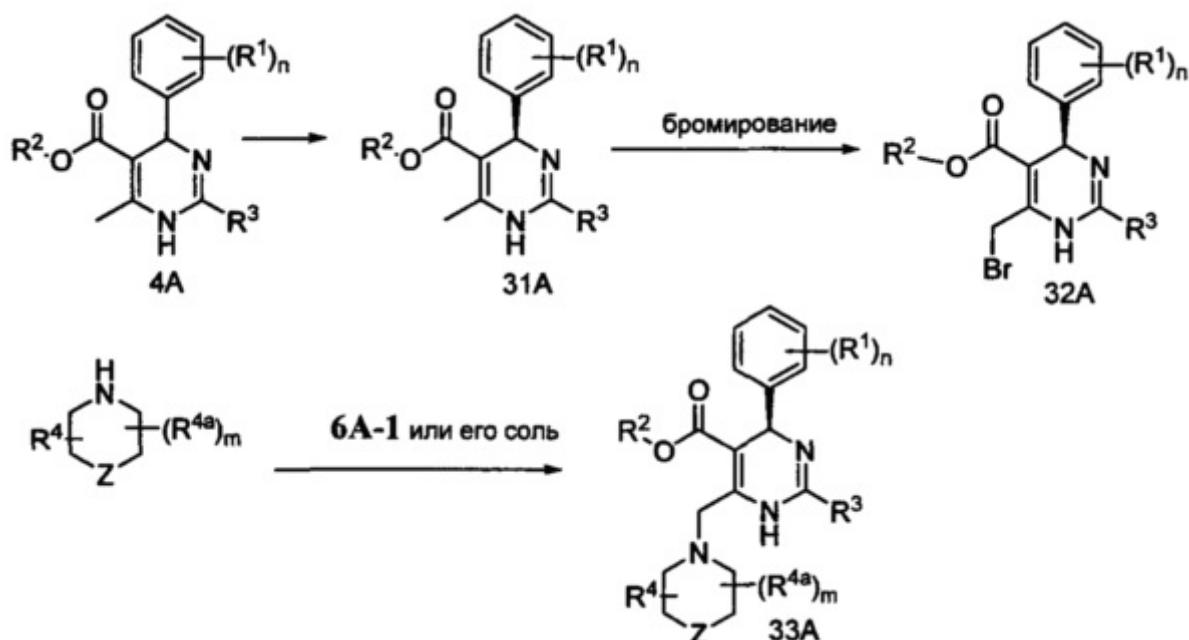
[00152] Целевое соединение 26А может быть подготовлено процессом, проиллюстрированным в Схеме 5, где Z как определяется в настоящем документе. R является водородом или метилом. R⁶ является водородом, метилэтилом, пропилом или изопропилом. Pg является аминозащитной группой, например, Boc, Fmoc, CbZ, и т.п. Реакция Виттинга соединения 22А с реагентом Виттинга для получения соединения 23А. Соединение 23А может быть восстановлено для получения соединения 24А, и затем соединение 24А может быть преобразовано для получения соединения 24А гидролизом. Впоследствии, защитная группа Pg соединения 25А может быть удалена для получения соединения 26А.

Схема 6



[00153] Целевое соединение 30A может быть подготовлено процессом, проиллюстрированным в Схеме 6, где Z как определяется в настоящем документе. Pg является аминозащитной группой, например, Boc, Fmoc, Cbz, и т.п. Соединение 27A может быть преобразовано для получения соединения 28A в присутствии CuI и MeLi, и затем соединение 28A может быть преобразовано для получения соединения 29A гидролизом. Впоследствии, защитная группа Pg соединения 29A может быть удалена для получения соединения 30A.

Схема 7



[00154] Целевое соединение 33A может быть подготовлено процессом,

проиллюстрированным в Схеме 7, где R¹, R², R³, R⁴, R^{4a}, Z, m и n как определяются в настоящем документе. Соединение 4A может привести к получению соединения 31A подготовительной хроматографией, и соединение 31A может вступать в реакцию с агентом бромирования для получения соединения 32A, и затем соединение 32A может вступать в реакцию с соединением 6A-1, или его солью, для получения целевого соединения 33A.

ПРИМЕРЫ

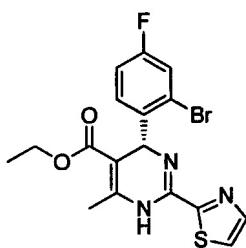
[00155] Изобретение проиллюстрировано далее следующими примерами, которые не являются ограничивающими изобретения в его объеме.

Пример 1:

(R)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат

Шаг 1) (R)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-

дигидропиrimидин-5-карбоксилат



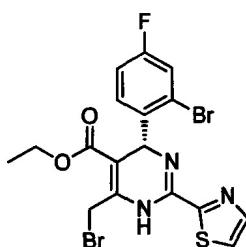
[00156] Раствор этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 11,8 ммоль, процедуры синтеза раскрыты в WO 2010069147 A) в смеси MeOH и DCM (v/v=1/1, 20 мл) отделен подготовительной хроматографией для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (2 г, 40%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

$[\alpha]_D^{25} = -80,71$ (c=0,3023 г/100 мл, MeOH);

15 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 424,0 $[M+H]^+$; и

1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 9.88 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.93 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.03 (t, 3H).

Шаг 2) (R)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



[00157] К нагретому до 76°C раствору (R)-этила 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат (1 г, 2,4 ммоль) в CCl_4 (20 мл) добавили NBS (0,47 г, 2,64 ммоль). После дополнения, реакцию размешивали при 76°C в течение еще 30 минут. Затем смесь охладили до комнатной температуры, и растворитель удалили в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (PE/EtOAc (v/v)=5/1) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,85 г, 70%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

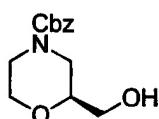
35 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 503,9 $[M+H]^+$; и

1H NMR (600 МГц, DMSO-d6): δ 10.23 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.79 (br, 2H), 4.01 (q, 2H), 1.08 (t, 3H).

Пример 2:

40 3-((R)-4-(((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)пропановая кислота

Шаг 1) (S)-бензил 2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат



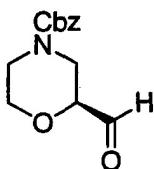
[00158] Смесь (S)-морфолин-2-илметанол гидрохлорида (15 г, 97,6 ммоль), THF (150 мл), H_2O (150 мл) и $NaHCO_3$ (16,4 г, 195,2 ммоль) размешивали при 25°C в течение 10

минут, затем к смеси добавили Cbz-Cl (13,8 мл, 97,6 ммоль). Реакционную смесь размешивали при 25°C в течение 6 часов. После того, как реакция была закончена, органическую фазу отделили, к органической фазе добавили EtOAc (300 мл), и полученную органическую смесь промыли солевым раствором (200 мл × 4), высушили над безводной Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (PE/EtOAc (v/v)=3/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (25,9 г, 100%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 252.1 [M+H]⁺; и

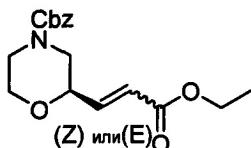
¹⁰ ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7.39-7.28 (m, 5H), 5.18-5.11 (m, 2H), 3.92 (br, 3H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.01 (br.s, 1H), 2.83 (br.s, 1H), 2.58 (s, 1H).

Шаг 2) (S)-бензил 2-формилморфолин-4-карбоксилат



[00159] К раствору (S)-бензил 2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат (10 г, 40 ммоль) в DCM (200 мл) добавили Десс-Мартин перодинан (20,4 г, 48 ммоль) при 0°C, и смесь размешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь погасили насыщенным водным NaHCO₃ (200 мл), и полученную смесь размешивали в течение 20 минут при 0°C. Органическую фазу промыли насыщенным водным NaHCO₃ (200 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл), по очереди, высушили над безводной Na₂SO₄, и отфильтровали. Фильтрат использовался непосредственно в следующем шаге.

Шаг 3) (R)-бензил 2-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилат

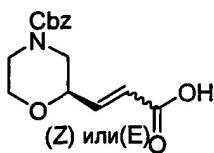


[00160] К смеси (S)-бензил 2-формилморфолин-4-карбоксилата (9,96 г, 40 ммоль) и DCM (200 мл) добавили этил(трифенилфоранилирианилиден)ацетат (14 г, 40 ммоль) при 25°C. Смесь размешивали при 25°C в течение 3 часов, и затем сконцентрировали в вакууме для удаления растворителя. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (DCM/CH₃OH (v/v)=12/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (7 г, 55%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

40 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 320.2 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7.41-7.32 (m, 5H), 6.86-5.87 (m, 2H), 5.20-5.15 (m, 2H), 4.25-4.13 (m, 3H), 4.10-4.04 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.63 (q, 1H), 3.05 (br.s, 1H), 2.76 (br.s, 1H), 1.30 (t, 3H).

45 Шаг 4) (R)-3-((бензилокси)карбонил)морфолин-2-ил акриловая кислота

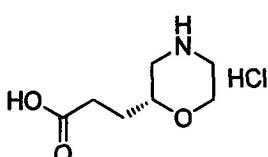


5 [00161] К смеси (R)-бензил 2-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилата (3,2 г, 10 ммоль) и этанола (64 мл) добавили раствор LiOH H₂O (4,2 г, 100 ммоль) в H₂O (64 мл) при 25°C. Смесь размешивали при 25°C в течение 1 часа, и затем сконцентрировали в вакууме. Остаток разбавили в EtOAc (250 мл), и полученную смесь довели до уровня pH 4-5 концентрированной соляной кислотой. Отделенную органическую фазу промыли солевым раствором (100 мл), высушили над безводной Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (2,9 г, 100%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

15 МС (ЭРИ, отр. ион) уд.з.: 290.2 [M-H]⁻; и

¹H NMR (600 МГц, DMSO-d6): δ 12.34 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 6.79-5.86 (m, 2H), 5.14-5.09 (m, 2H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.01 (br, 1H), 2.77 (br, 1H).

20 Шаг 5) (R)-3-(морфолин-2-ил) пропановой кислоты гидрохлорид

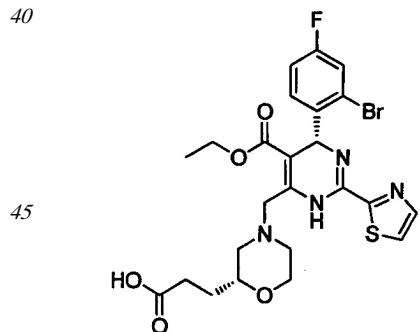


25 [00162] Смесь (R)-3-((4-((бензилокси)карбонил)морфолин-2-ил) акриловой кислоты (2,7 г, 9,3 ммоль), Pd/C (10%, 270 мг) и этанола (60 мл) размешивали при 25°C под H₂ в течение 12 часов и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла. Далее масло разбавили EtOAc (40 мл), и затем к полученной смеси добавили хлорид водорода в этилацетате (4 моль/л, 10 мл). Смесь размешивали при 25°C в течение 12 часов, и затем отфильтровали. Отжатый осадок промыли EtOAc (40 мл) для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (1,62 г, 89%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

35 МС (ЭРИ, отр. ион) уд.з.: 158.2 [M-H]⁻; и

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 4.03 (dd, 1H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.08 (td, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H).

Шаг 6) 3-((R)-4-((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиримидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



[00163] Смесь (R)-этил 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (4,74 г, 9,42 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (1,5 г, 9,42 ммоль), карбоната калия (2,6 г, 18,84 ммоль) и безводного этилового спирта (90 мл) размешивали при 30°C под N₂ в течение

5 12 часов, затем отфильтровали, а фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (DCM/CH₃OH (v/v)=25/1) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (2,3 г, 42%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

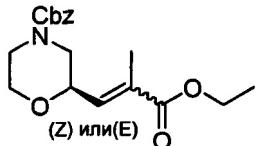
10 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 581.2 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.06 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.22 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.61-3.47 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.38-2.21 (m, 3H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

15 Пример 3:

3-((R)-4-((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)-2-метилпропановая кислота

Шаг 1) (R)-бензил 2-(3-этокси-2-метил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилат

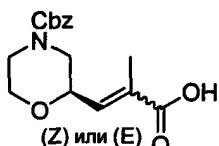


[00164] К смеси (S)-бензил 2-формилморфолин-4-карбоксилата (4,99 г, 20 ммоль) и DCM (180 мл) добавили этил 2-(трифенилфосфорилиден)пропионат (7,25 г, 20 ммоль) при 25°C. Смесь размешивали при 25°C в течение 12 часов, и затем отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (PE/EtOAc (v/v)=15/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (3 г, 45%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

30 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 334.3 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 7.38-7.30 (m, 5H), 6.48 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.84-3.79 (m, 3H), 3.52 (td, 1H), 3.02 (br, 1H), 2.83 (br, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

35 Шаг 2) (R)-3-(4-((бензилокси)карбонил)морфолин-2-ил)-2-метилакриловая кислота



[00165] К смеси (R)-бензил 2-(3-этокси-2-метил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилата (2,3 г, 6,9 ммоль) и этанола (46 мл) добавили раствор моногидрата гидроксида лития (2,89 г, 69 ммоль) в H₂O (23 мл) при 25°C. Смесь размешивали при 25°C в течение 1 часа, и затем сконцентрировали в вакууме. Остаток разбавили в EtOAc (250 мл), и полученную смесь довели до уровня pH 4-5 концентрированной соляной кислотой. Органическую фазу отделили. Отделенную органическую фазу промыли солевым раствором (100 мл), высушили над безводной Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (2 г, 95%).

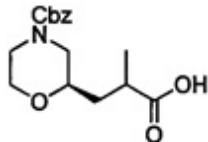
Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 306.2 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8.82 (br, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 5.19 (s, 2H),

4.33-4.20 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.88 (br, 1H), 1.93 (s, 3H).

Шаг 3) 3-((R)-4-(бензилокси)карбонил)морфолин-2-ил)-2-метилпропановая кислота



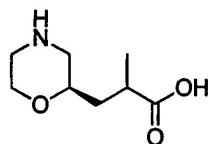
[00166] Смесь (R)-3-((бензилокси)карбонил)морфолин-2-ил)-2-метилакриловой кислоты (2 г, 6,6 ммоль), Pd/C (10%, 200 мг) и этанола (40 мл) размешивали при 25°C в 10,1 МПа H₂ в течение 12 часов, и затем отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,9 г, 94%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 308.1 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8.70 (br, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.07-3.85 (m,

20 3H), 3.59-3.42 (m, 2H), 3.02 (br, 1H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.03-1.78 (m, 1 H), 1.65-1.45 (m, 1 H), 1.31-1.22 (m, 3H).

Шаг 4) 2-метил-3-((R)-морфолин-2-ил) пропановая кислота

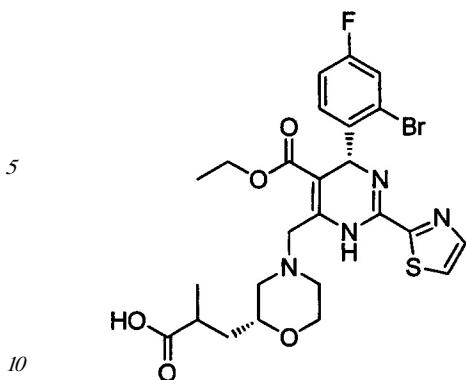


[00167] К смеси 3-((R)-4-(бензилокси)карбонил)морфолин-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (0,7 г, 2,3 ммоль) и бензальдегида (14 мл) добавили трихлорид алюминия (1,84 г, 13,8 ммоль) при 0°C под N₂. После дополнения смесь нагрели до 25°C и размешивали в течение 12 часов. Смесь охладили, и к смеси добавили H₂O (20 мл), размешивая, и затем добавили EtOAc (40 мл). Отделенную органическую фазу выбросили, а отделенную водную фазу экстрагировали EtOAc (40 мл × 4). Отделенную водную фазу довели до уровня pH 7 водным NaOH (3 моль/л), и затем центрифугировали. Всплывающую жидкость сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (0,4 г, 100%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 174.3 [M+H]⁺.

Шаг 5) 3-((R)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-

40 3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)-2-метилпропановая кислота



[00168] Смесь (R)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилата (0,87 г, 1,73 ммоль), 2-метил-3-((R)-морфолин-2-ил)пропановой кислоты (0,3 г, 1,73 ммоль), карбоната калия (0,48 г, 3,46 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) размешивали при 30°C под N₂ в течение 12 часов, 15 затем отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (DCM/CH₃OH (v/v)=25/1) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,55 г, 53%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

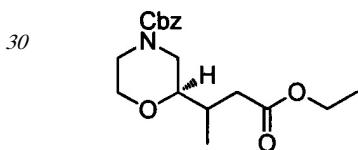
20 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 595.2 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.06 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.22 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 2H), 2.76 (dd, 2H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.06-1.78 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.47-1.28 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 6H).

25 Пример 4:

3-((R)-4-((2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиримидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) бутеновая кислота

Шаг 1) (2R)-бензил 2-(4-этокси-4-оксобутан-2-ил)морфолин-4-карбоксилат



[00169] К охлажденной при 0°C смеси CuI (1,64 г, 8,6 ммоль) и безводного THF (100 мл) покапельно добавили раствор метида лития в эфире (1,6 моль/л, 10.75 мл, 17,2 ммоль). Смесь размешивали при 0°C в течение 1 часа и затем охладили до -78°C, и затем к смеси добавили раствор (R)-бензил 2-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилата (1,1 г, 3,44 ммоль) в безводном THF (10 мл), и полученную смесь размешивали при -78°C в течение 1 часа. Далее смесь погасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл), и полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3).

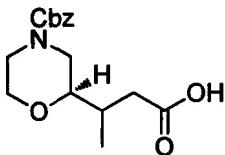
40 Отделенную органическую фазу промыли солевым раствором (50 мл), высушили над безводной Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (EtOAc/PE (v/v)=1/10) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,1 г, 94,8%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 336.1 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7.43-7.27 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.89 (s,

2H), 3.50 (d, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.86-2.54 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.27 (dd, 3H), 0.99 (d, 3H).

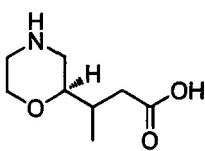
Шаг 2) 3-((R)-4-(бензилокси)карбонил)морфолин-2-ил) бутановая кислота



[00170] К смеси (2R)-бензил 2-(4-этокси-4-оксобутан-2-ил)морфолин-4-карбоксилата (1,1 г, 3,28 ммоль) и этанола (15 мл) добавили раствор NaOH (1,31 г, 32,8 ммоль) в H₂O (15 мл), и реакционную смесь размешивали при 25°C в течение 1,5 часов. Смесь сконцентрировали в вакууме, и остаток разбавили EtOAc (40 мл). Полученную смесь довели до уровня pH 2 концентрированной соляной кислотой, и отделенную органическую fazу промыли солевым раствором (20 мл), высушили над безводной Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,1 г, 100%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, отр. ион) уд.з.: 306.2 [M-H]⁻.

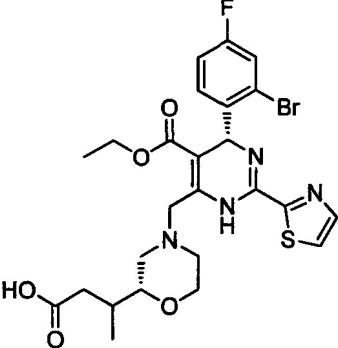
Шаг 3) 3-((R)-морфолин-2-ил) бутановая кислота



[00171] К смеси 3-((R)-4-((бензилокси)карбонил)морфолин-2-ил) бутановой кислоты (1,5 г, 4,88 ммоль) и бензальдегида (40 мл) добавили трихлорид алюминия (3,91 г, 2,93 ммоль) при 0°C под N₂, затем смесь нагрели до 25°C и размешивали в течение 6 часов. Смесь охладили и погасили H₂O (40 мл), размешивая, и затем к смеси добавили EtOAc (40 мл). Отделенную органическую fazу выбросили. Отделенную водную fazу экстрагировали EtOAc (40 мл), и затем отделенную водную fazу довели до уровня pH 7 водным NaOH (3 моль/л), затем центрифугировали. Всплывающую жидкость сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде белой твердой fazы (0,85 г, 100%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 174.2 [M+H]⁺.

Шаг 4) 3-((R)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиримидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) бутановая кислота



[00172] Смесь (R)-этил 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилата (0,5 г, 1 ммоль), 3-((R)-морфолин-2-ил) бутановой

кислоты (0,17 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,27 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (30 мл) размешивали при 30°C под N₂ в течение 24 часов, затем отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (DCM/CH₃OH (v/v)=25/1) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,06 г, 10%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

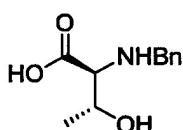
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 595.20 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.08 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.59-7.24 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 4.65 (br, 1H), 4.15-3.85 (m, 5H), 3.75-3.55 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.08 (t, 3H).

Пример 5:

3-((2R,3R)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиримидин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота

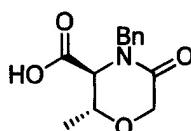
Шаг 1) (2S,3R)-2-(бензиламино)-3-гидроксибутановая кислота



[00173] Смесь (2S,3R)-2-амино-3-гидроксибутановой кислоты (16,7 г, 140 ммоль), водного раствора NaOH (2 моль/л, 70 мл, 140 ммоль) и бензальдегида (14,56 г, 137 ммоль) размешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь охладили до 0°C, и затем к смеси добавили борогидрид натрия (3 г, 80 ммоль) частями. После дополнения смесь подогрели до 25°C в течение 12 часов. После того, как реакция была закончена, смесь экстрагировали DCM (30 мл × 3). Отделенную органическую фазу выбросили. Отделенную водную фазу охладили до 10°C и довели до уровня pH 2 концентрированной соляной кислотой, затем полученную водную фазу размешивали при 5°C в течение 4 часов для получения осадка, полученную смесь отфильтровали для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (19,5 г, 68%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 210.1 [M+H]⁺.

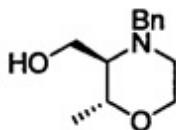
Шаг 2) (2R,3S)-4-бензил-2-метил-5-оксоморфолин-3-карбоксиловая кислота



[00174] К смеси (2S,3R)-2-(бензиламино)-3-гидроксибутановой кислоты (21,4 г, 102,4 ммоль), THF (110 мл) и раствора K₂CO₃ (42,5 г, 307,2 ммоль) в воде (70 мл) медленно добавили 2-хлороацетила хлорид (17,8 г, 157,7 ммоль) при 0°C. После дополнения смесь размешивали при 0°C в течение 3 часов, затем к смеси добавили раствор гидроксида натрия (16,4 г, 409,6 ммоль) в воде (40 мл). После дополнения смесь размешивали при 5°C в течение 4 часов, смесь подогрели до 25°C. Полученную смесь экстрагировали PE (50 мл × 2). Отделенную водную фазу охладили до 15°C, и к водной фазе добавили концентрированную соляную кислоту, пока не образовалось достаточное количество осадка. Смесь размешивали при 10°C в течение 12 часов, затем отфильтровали. Отжатый осадок промыли водой для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (18,1 г, 71%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 250.1 [M+H]⁺.

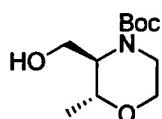
Шаг 3) ((2R,3R)-4-бензил-2-метилморфолин-3-ил)метанол



[00175] К раствору (2R,3S)-4-бензил-2-метил-5-оксоморфолин-3-карбоксиловой кислоты (26,5 г, 106 ммоль) в толуоле (237 мл) медленно добавили 70% натрия бис(2-метоксиэтокси) алюминия гидрид (153 мл, 549 ммоль) при 0°C под N₂. После дополнения смесь размешивали при 25°C в течение 12 часов, затем охладили до 10°C. К смеси 10 покапельно добавили EtOH (43 мл). Смесь промыли водным раствором NaOH 2 моль/л (50 мл × 3), отделенную водную фазу выбросили, и органическую фазу экстрагировали соляной кислотой 2 моль/л (100 мл × 2). Отделенную органическую фазу выбросили. К водной фазе добавили EtOAc (300 мл), довели до уровня pH 7-8 водным раствором 15 NaOH 2 моль/л, и органическую фазу высушили над безводной Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде светло-желтой твердой фазы (12,2 г, 52%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 222.1 [M+H]⁺.

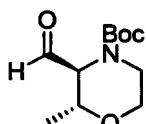
Шаг 4) (2R,3R)-терт-бутил 3-(гидроксиметил)-2-метилморфолин-4-карбоксилат



[00176] Смесь ((2R,3R)-4-бензил-2-метилморфолин-3-ил)метанола (9,5 г, 43 ммоль), 25 MeOH (100 мл), Pd/C (0,95 г, 10%) и (Boc) 20 (10 г, 46 ммоль) размешивали при 25°C под N₂ в течение 24 часов, затем отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с кварцем (PE/EtOAc (v/v)=2/1) для 30 получения титульного соединения в виде светло-желтого масла (8,5 г, 85%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

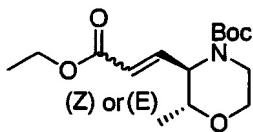
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 132.2 [M+H-100]⁺.

Шаг 5) (2R,3S)-терт-бутил 3-формил-2-метилморфолин-4-карбоксилат



[00177] К смеси (2R,3R)-терт-бутил 3-(гидроксиметил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (8,5 г, 36,7 ммоль) в DCM (170 мл) добавили Десс-Мартин периодинан (18,7 г, 44 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь размешивали при 0°C в течение 3 часов, добавили насыщенный водный раствор NaHCO₃ (170 мл). Полученную смесь 40 размешивали в течение 30 минут и разделили. Отделенную органическую фазу промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (85 мл × 2) и насыщенным солевым раствором (85 мл × 2), по очереди, высушили над безводной Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного 45 масла (5,8 г, 69%).

Шаг 6) (2R,3R)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метилморфолин-4-карбоксилат



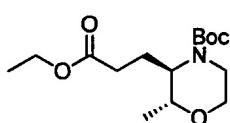
5 [00178] К смеси (2R,3S)-терт-бутил 3-формил-2-метилморфолин-4-карбоксилата (1,3 г, 5,6 ммоль) и DCM (40 мл) добавили этил 2-(трифенилфосфорилиден)ацетат (1,95 г, 5,6 ммоль) при 0оС. Реакционную смесь размешивали при 25°C в течение 12 часов и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с кварцем (EtOAc/PE (v/v)=1/16) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла

10 (0,73 г, 41%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

MC (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 200.2 [M+H-100]⁺; и

¹H NMR (600 МГц, CDCl₃): δ 6.96 (dd, 1H), 5.89 (dd, 1H), 4.21-4.04 (m, 2H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.79-3.22 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (m, 3H).

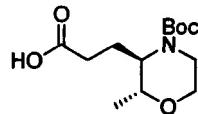
15 Шаг 7) (2R,3R)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопропил)-2-метилморфолин-4-карбоксилат



20 [00179] Смесь (2R,3R)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (0,73 г, 2,4 ммоль), EtOAc (35 мл) и Pd/C (10%, 0,73 г, 6,86 ммоль) размешивали при 25°C в течение 12 часов под H₂, и затем отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (0,7 г, 95%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

25 MC (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 202.2 [M+H-100]⁺.

Шаг 8) 3-((2R,3R)-4-(терт-бутоксикарбонил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота

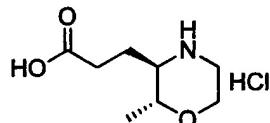


30 [00180] Смесь (2R,3R)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопропил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (0,84 г, 2,8 ммоль), EtOH (10 мл) и раствора LiOH·H₂O (1,2 г, 28 ммоль) в воде (10 мл) размешивали при 25°C в течение 30 минут, затем к реакционной смеси добавили EtOAc (15 мл) и воду (10 мл). Полученную смесь довели до уровня pH 5-6 концентрированной соляной кислотой. Отделенную органическую фазу промыли насыщенным солевым раствором (50 мл × 2), высушили над безводной Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (0,62 г, 86%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

40 MC (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 174.2 [M+H-100]⁺; и

MC (ЭРИ, отр. ион) уд.з.: 272.2 [M-H]⁻.

Шаг 9) 3-((2R,3R)-2-метилморфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорид

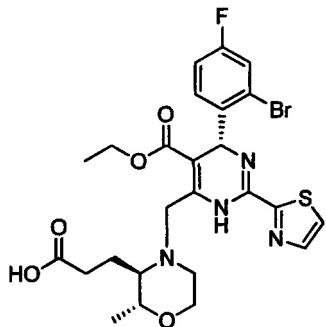


45 [00181] Смесь 3-((2R,3R)-4-(терт-бутоксикарбонил)-2-метилморфолин-3-ил) пропионовой кислоты (0,62 г, 2,3 ммоль) и раствора HCl в EtOAc (4 моль/л, 40 мл)

размешивали при 25°C в течение 4 часов, и затем отфильтровали. Отжатый осадок промыли EtOAc (40 мл) для получения титульного соединения в виде беловатой твердой фазы (0,36 г, 92%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 174.1 [M+H]⁺.

Шаг 10) 3-((2R,3R)-4-(((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота



[00182] Смесь 3-((2R,3R)-2-метилморфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,44 г, 2,1 ммоль), EtOH (40 мл), K₂CO₃ (0,58 г, 4,2 ммоль) и (R)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (1,16 г, 2,3 ммоль) размешивали при 25°C в течение 24 часов, и затем отфильтровали.

Фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с кварцем (DCM/CH₃OH (v/v)=50/1) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,63 г, 50%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

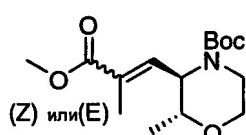
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 595.2 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.04 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.57 (t, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.34-2.12 (m, 3H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 1H), 1.22 (d, 4H), 1.06 (t, 3H).

Пример 6:

3-((2R,3R)-4-(((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил)-2-метилпропановая кислота

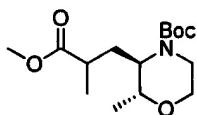
Шаг 1) (2R,3R)-терт-бутил 3-(3-метокси-2-метил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метилморфолин-4-карбоксилат



[00183] К смеси (2R,3S)-терт-бутил 3-формил-2-метилморфолин-4-карбоксилата (2,29 г, 10 ммоль) и DCM (100 мл) добавили метил 2-(трифенилфоранилдиен) пропаноат (3,48 г, 10 ммоль) при 0°C. Смесь размешивали при 25°C в течение 12 часов, и затем сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (EtOAc/PE (v/v)=1/16) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,59 г, 53%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 200.1 [M+H-100]⁺.

Шаг 2) (2R,3R)-терт-бутил 3-(3-метокси-2-метил-3-оксопропил)-2-метилморфолин-4-карбоксилат

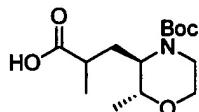


5 [00184] К смеси (2R,3R)-терт-бутил 3-(3-метокси-2-метил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (1,59 г, 5,3 ммоль) и метанола (50 мл) добавили Pd/C (1,59 г, 1,5 ммоль). Смесь размешивали при 25°C под H₂ в течение 12 часов и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,15 г, 72%). Соединение характеризуется

10 следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 202.2 [M+H-100]+.

Шаг 3) 3-((2R,3R)-4-(терт-бутоксикарбонил)-2-метилморфолин-3-ил)-2-метилпропановая кислота

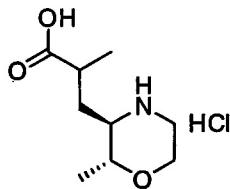


15 [00185] В сухую колбу добавили (2R,3R)-терт-бутил 3-(3-метокси-2-метил-3-оксопропил)-2-метилморфолин-4-карбоксилат (1,0 г, 3,3 ммоль) и этанол (35 мл). После растворения, к смеси добавили раствор LiOH·H₂O (1,38 г, 33 ммоль) в H₂O (35 мл). Полученную смесь размешивали при 25°C в течение 30 минут, и затем разбавили EtOAc (60 мл) и H₂O (30 мл), и полученную смесь охладили до 0°C и довели до уровня pH 5-6 концентрированной соляной кислотой. Отделенную органическую фазу промыли солевым раствором (100 мл × 2), высушили над безводной Na₂SO₄ и сконцентрировали

20 в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (0,9 г, 90%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 188.1 [M+H-100]+.

Шаг 4) 2-метил-3-((2R,3R)-2-метилморфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорид

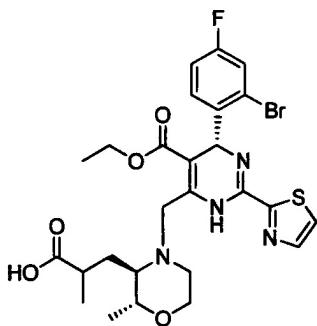


30 [00186] В сухую колбу добавили 3-((2R,3R)-4-(терт-бутоксикарбонил)-2-метилморфолин-3-ил)-2-метилпропановую кислоту (0,9 г, 3 ммоль) и раствор HCl в EtOAc (4 моль/л, 60 мл), и полученную смесь размешивали при 25°C в течение 4 часов. Смесь сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде светло-коричневого масла (0,51 г, 76%). Соединение характеризуется следующими

35 спектральными данными:

40 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 188.3 [M+H]+.

Шаг 5) 3-((2R,3R)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил)-2-метилпропановая кислота



10 [00187] В сухую колбу добавили 2-метил-3-((2R,3R)-2-метилморфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорид (0,67 г, 3 ммоль), этанол (50 мл), карбонат калия (0,83 г, 6 ммоль) и (R)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат (1,7 г, 3,3 ммоль). Реакционную смесь размешивали при 25°C под N₂ в течение 24 часов, затем отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (DCM/CH₃OH (v/v)=50/1) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,23 г, 13%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

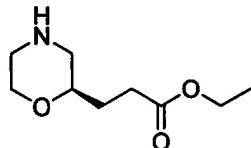
MC (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 609.3 [M+H]⁺; и

20 ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 10.33 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.26 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.05-3.85 (m, 5H), 3.65-3.35 (m, 3H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.26-1.06 (m, 9H).

Пример 7:

25 5-((R)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пентановая кислота

Шаг 1) (R)-этил 3-(морфолин-2-ил)пропаноат

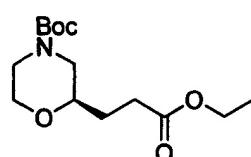


30 [00188] Смесь (R)-бензил 2-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилата (3,4 г, 10,65 ммоль), Pd/C (10%, 340 мг) и EtOH (60 мл) размешивали при 25°C в течение 12 часов, затем отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,9 г, 95,5%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

MC (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 188.2 [M+H]⁺; и

1H NMR (600 МГц, DMSO-d6): δ 4.05 (q, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.38 (td, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 3H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.18 (t, 3H).

Шаг 2) (R)-терт-бутил 2-(3-этокси-3-оксопропил)морфолин-4-карбоксилат



45 [00189] К смеси (R)-этил 3-(морфолин-2-ил)пропаноата (1,83 г, 9,77 ммоль), (Boc)₂O (2,56 г, 11,73 ммоль) и EtOH (40 мл) добавили триэтиламин (1,48 г, 14,66 ммоль). Реакционную смесь размешивали при 25°C в течение 12 часов и сконцентрировали в вакууме. Остаток разбавили EtOAc (200 мл). Отделенную органическую фазу промыли

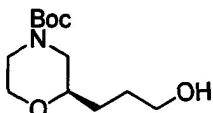
1%-й соляной кислотой (100 мл × 2) и насыщенным солевым раствором (100 мл), по очереди, высушили над безводной Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде светло-желтого масла (2,8 г, 100%).

Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

5 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 232.3 [M+H-56]+; и

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 4.05 (q, 2H), 3.80-3.67 (m, 3H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.83 (br, 1H), 2.53 (br, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.18 (t, 3H).

Шаг 3) (R)-терт-бутил 2-(3-гидроксипропил)морфолин-4-карбоксилат



[00190] К алюмогидриду лития (0,43 г, 11,34 ммоль) добавили THF (40 мл) при 0°C, и затем покапельно добавили раствор (R)-терт-бутил 2-(3-этокси-3-оксопропил)

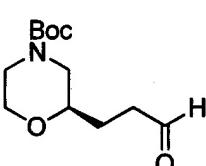
15 морфолин-4-карбоксилата (2,7 г, 9,45 ммоль) в THF (20 мл). После дополнения реакционную смесь размешивали при 0°C в течение 1 часа. К смеси добавили воду (0,5 мл), водный раствор гидроксида натрия (10%, 1 мл) и воду (1,5 мл) поочередно.

Полученную смесь размешивали в течение 30 минут, затем к смеси добавили EtOAc (300 мл). Отделенную органическую фазу промыли (150 мл × 3), высушили над безводной 20 Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (PE/EtOAc (v/v)=2/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,34 г, 58%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

MC (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 190.2 [M+H-56]+; и

25 ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 3.93-3.82 (m, 3H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.53 (td, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.93 (td, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

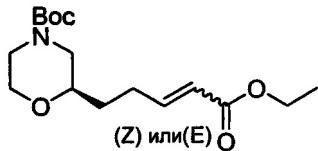
Шаг 4) (R)-терт-бутил 2-(3-оксопропил)морфолин-4-карбоксилат



35 [00191] К раствору (R)-терт-бутила 2-(3-гидроксипропил)морфолин-4-карбоксилата (1,34 г, 5,5 ммоль) в DCM (50 мл) добавили Десс-Мартин перодинан (2,8 г, 6,6 ммоль) при 0°C. Полученную смесь размешивали при 0°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавили насыщенный водный NaHCO_3 (50 мл) и размешивали в течение 20 минут. Отделенную органическую фазу промыли насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл × 2) и

40 насыщенным солевым раствором (50 мл), высушили над безводной Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат использовался непосредственно в следующем шаге.

Шаг 5) (R)-терт-бутил 2-(5-этокси-5-оксопент-3-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилат



[00192] В сухую колбу добавили (R)-терт-бутил 2-(3-оксопропил) морфолин-4-

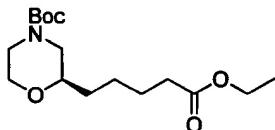
карбоксилат (0,93 г, 3,83 ммоль) и DCM (50 мл). После растворения вещества, к раствору добавили этил(трифенилфосфорилиден)ацетат (1,33 г, 3,83 ммоль) при 25°C, затем смесь размешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с

5 силикагелем (PE/EtOAc (v/v)=6/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (0,86 г, 72%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

MC (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 214.3 [M+H-100]⁺; и

10 ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 6.99-6.91 (m, 1H), 5.87-5.81 (m, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.48 (td, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.42-2.22 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (t, 3H).

Шаг 6) (R)-терт-бутил 2-(5-этокси-5-оксопентил)морфолин-4-карбоксилат



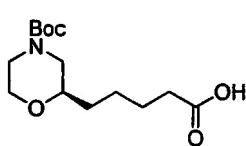
[00193] В сухую колбу добавили (R)-терт-бутил 2-(5-этокси-5-оксопент-3-ен-1-ил) морфолин-4-карбоксилат (0,86 г, 2,74 ммоль), Pd/C (10%, 172 мг) и этанол (30 мл).

20 Реакционную смесь размешивали при 25°C под H₂ в течение 12 часов и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (0,75 г, 100%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

25 MC (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 216.3 [M+H-100]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 4.12 (q, 2H), 3.88-3.78 (m, 3H), 3.48 (td, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.90 (td, 1H), 2.56 (t, 1H), 2.29 (t, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.25 (t, 3H).

Шаг 7) (R)-5-(4-(терт-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил) пентановая кислота

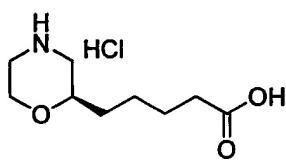


[00194] В сухую колбу добавили (R)-терт-бутил 2-(5-этокси-5-оксопентил)морфолин-4-карбоксилат (0,75 г, 2,38 ммоль) и этанол (7,5 мл). После растворения, к смеси добавили раствор LiOH·H₂O (1 г, 23,8 ммоль) в H₂O (7,5 мл). Полученную смесь размешивали при 25°C в течение 1 часа, разбавили в EtOAc (180 мл) и воде (50 мл), и полученную смесь довели до уровня pH 6-7 концентрированной соляной кислотой. Отделенную органическую fazу промыли солевым раствором (100 мл × 2), высушили над безводной Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (0,5 г, 74%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

MC (ЭРИ, отр. ион) уд.з.: 286.2 [M-H]⁻; и

45 ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 9.04 (br, 1H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.50 (td, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.93 (td, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.36 (t, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.34 (m, 2H).

Шаг 8) (R)-5-(морфолин-2-ил) пентановой кислоты гидрохлорид



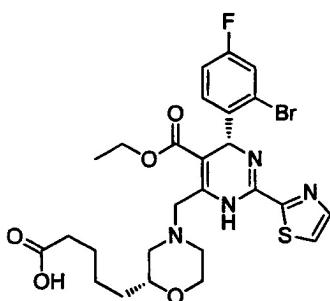
5 [00195] В сухую колбу добавили (R)-5-(4-(терт-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил) пентановую кислоту (0,5 г, 1,74 ммоль) и EtOAc (1 мл). После растворения, к смеси добавили раствор HCl в EtOAc (4 моль/л, 8 мл), и полученную смесь размешивали при 25°C в течение 3 часов. Затем смесь отфильтровали, отжатый осадок промыли EtOAc (1 мл) и высушили под вакуумом в течение 6 часов для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (0,31 г, 80%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 188.2 [M+H]+; и

¹H NMR (400 МГц, D₂O): δ 4.03 (dd, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.10 (td, 1H),

15 2.85 (t, 1H), 2.32 (t, 2H), 1.59-1.45 (m, 4H), 1.44-1.27 (m, 2H).

Шаг 9) 5-((R)-4-(((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропirimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пентановая кислота



20 [00196] В сухую колбу добавили (R)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропirimидин-5-карбоксилат (0,34 г, 0,67 ммоль), (R)-5- (морфолин-2-ил) пентановой кислоты гидрохлорид (0,15 г, 0,67 ммоль), карбонат калия (0,19 г, 1,34 ммоль) и безводный этиловый спирт (20 мл). Реакционную смесь размешивали при 30°C под N₂ в течение 12 часов, и затем отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме для удаления растворителя. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (DCM/CH₃OH (v/v)=25/1) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,3 г, 73%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

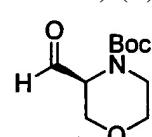
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 609.1 [M+H]+; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 11.98 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.90-3.86 (m, 3H), 3.59 (t, 1H), 3.47 (br, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.16 (t, 2H), 1.99 (t, 1H), 1.47-1.22 (m, 6H), 1.06 (t, 3H).

Пример 8:

3-((R)-4-(((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропirimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота

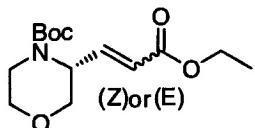
Шаг 1) (S)-терт-бутил 3-формилморфолин-4-карбоксилат



[00197] К раствору (R)-терт-бутил 3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (1,47 г, 6,77 ммоль) в DCM (30 мл) добавили Десс-Мартин перодинан (3,44 г, 8,12 ммоль) при 0°C. Полученную смесь размешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь погасили насыщенным водным NaHCO₃ (30 мл) и размешивали в течение 30 минут.

⁵ Отделенную органическую фазу промыли насыщенным водным NaHCO₃ (30 мл × 3) и солевым раствором (30 мл), высушили над безводной Na₂SO₄ и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток использовался непосредственно в следующем шаге.

¹⁰ Шаг 2) (R)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилат



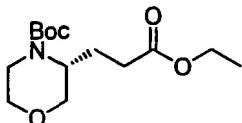
¹⁵ [00198] В сухую колбу добавили (S)-терт-бутил 3-формилморфолин-4-карбоксилат (1,46 г, 6,77 ммоль) и DCM (40 мл). После растворения вещества, к смеси добавили этил 2-(трифенилfosфоранилиден)ацетат (2,36 г, 6,77 ммоль) при 25°C. Полученную смесь размешивали при 25°C в течение 12 часов, и затем отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для удаления растворителя. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (PE/EtOAc (v/v)=10/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,05 г, 54%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС-ЭРИ (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 186.1 [M+1-100]+; и

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 6.69 (dd, 1H), 5.89 (dd, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H),

²⁵ 3.94-3.82 (m, 2H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.27-3.10 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.29-1.23 (m, 3H) ppm.

Шаг 3) (R)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопропил)морфолин-4-карбоксилат



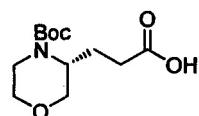
³⁰ [00199] В сухую колбу добавили (R)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилат (1,05 г, 3,68 ммоль), Pd/C (10%, 200 мг) и этанол (20 мл). Смесь быстро размешивали при 30°C под H₂ и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (0,96 г, 91%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС-ЭРИ (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 188.1 [M+1-100]+; и

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 4.12 (q, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.84-3.69 (m, 3H), 3.56 (dd, 1H),

⁴⁰ 3.42 (td, 1H), 3.12 (t, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (t, 3H) ppm.

Шаг 4) (R)-3-(4-(терт-бутоксикарбонил)морфолин-3-ил)пропановая кислота



⁴⁵ [00200] В сухую колбу добавили (R)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопропил)морфолин-4-карбоксилат (0,96 г, 3,34 ммоль) и этанол (10 мл). После растворения, к смеси добавили раствор LiOH·H₂O (1,4 г, 33,4 ммоль) в H₂O (10 мл). Полученную смесь размешивали

при 25°C в течение 0,5 часов, и затем к смеси добавили EtOAc (150 мл) и воду (50 мл). Полученную смесь довели до уровня pH 5-6 концентрированной соляной кислотой при 0°C. Отделенную органическую фазу промыли солевым раствором (100 мл), высушили над безводной Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме для получения

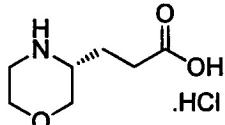
⁵ титульного соединения в виде бесцветного масла (0,85 г, 98%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС-ЭРИ (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 160.1 [M+1-100]+; и

¹⁰ ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8.08 (br. 1H), 4.03 (br.s, 1H), 3.88-3.72 (m, 3H), 3.58 (dd,

1H), 3.44 (td, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 9H) ppm.

Шаг 5) (R)-3-(морфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорид



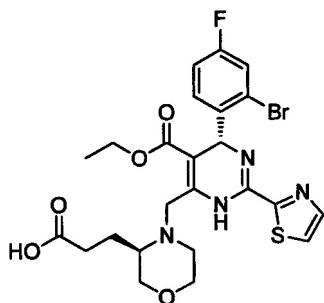
[00201] В сухую колбу добавили (R)-3-(4-(терт-бутоксикарбонил)морфолин-3-ил) пропановую кислоту (0,9 г, 3,47 ммоль) и раствор HCl в EtOAc (4 моль/л, 15 мл), и полученную смесь размешивали при 25°C в течение 4 часов. Затем смесь отфильтровали для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (0,53 г, 78%).

²⁰ Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС-ЭРИ (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 160.1 [M+1]+; и

¹⁰ ¹H NMR (400 МГц, D₂O): δ 4.04-3.96 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.47 (t, 2H), 1.83 (ddd, 2H) ppm.

²⁵ Шаг 6) 3-((R)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиримидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота



[00202] В сухую колбу добавили (R)-этил 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат (6,5 г, 13 ммоль), (R)-3-(морфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорид (2,5 г, 13 ммоль), карбонат калия (3,4 г, 26 ммоль) и безводный этиловый спирт (200 мл). Реакционную смесь размешивали при 30°C под N₂ в течение 12 часов, затем отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (DCM/CH₃OH (v/v)=25/1) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (4,1 г, 54%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

⁴⁵ МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 581.2 [M+H]+; и

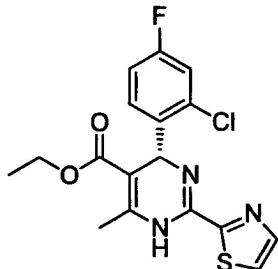
¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.09 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.97 (q, 2H), 3.89 (d, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.47-2.44

(m, 1H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.06 (t, 3H).

Пример 9

3-((R)-4-(((R)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

5 Шаг 1) (R)-этил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



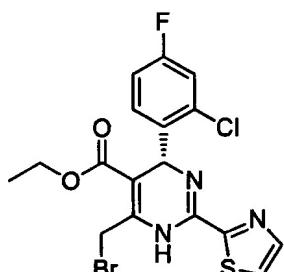
15 [00203] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 1 с использованием этил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 13,2 ммоль, процедуры синтеза раскрыты в WO 2010069147 A) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (2,1 г, 42%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

20 $[\alpha]_D^{25} = -59,6$ (c=0,3020 г/100 мл, MeOH);

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 380.2 [M+H]+; и

^1H NMR (600 МГц, DMSO-d6): δ 9.92 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.93 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.03 (t, 3H).

25 Шаг 2) (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



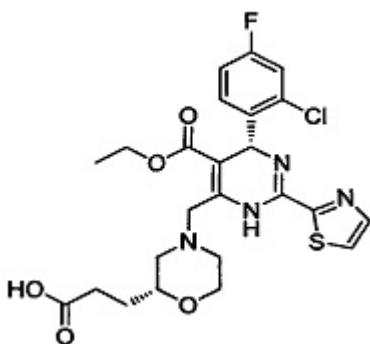
35 [00204] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера 1 с использованием (R)-этил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,91 г, 2,4 ммоль), CCl_4 (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,8 г, 73%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

40 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 457.9 [M+H]+; и

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 9.67 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.22 (td, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.83 (br, 2H), 4.02 (q, 2H), 1.07 (t, 3H).

Шаг 3) 3-((R)-4-(((R)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

45



5

10

15

[00205] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,46 г, 1 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,25 г, 47%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 537.3 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 9.65 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 3H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

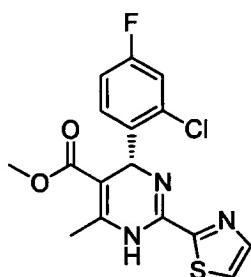
Пример 10

3-(R)-4-(((R)-6(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)пропановая кислота

25

Шаг 1) (R)-метил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат

30



35

[00206] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 1 с использованием метил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 13,7 ммоль, процедуры синтеза раскрыты в WO 2010069147 A) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (2,1 г, 42%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

40

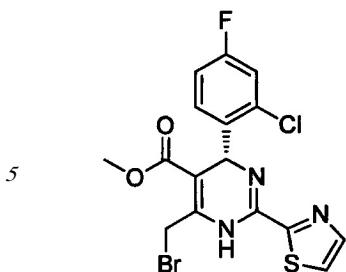
$[\alpha]_D^{25} = -81,49$ (c=0,5031 г/100 мл, MeOH);

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 366.1 [M+H]⁺; и

45

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 7.81 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.11 (td, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

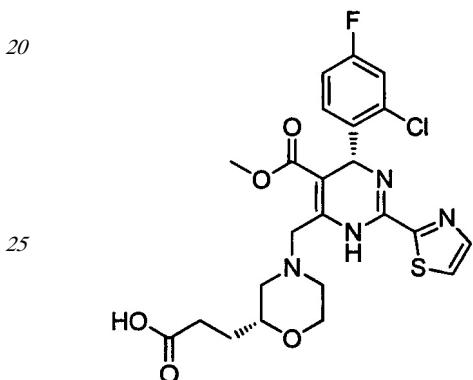
Шаг 2) (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



[00207] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера 10 с использованием (R)-метил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,88 г, 2,4 ммоль), CCl_4 (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,78 г, 73%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

15 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 445.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; и
 ^1H NMR (600 МГц, DMSO-d6): δ 8.02 (d, 1H), 7.96 (br, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.22 (td, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.83 (br, 2H), 3.57 (s, 3H).

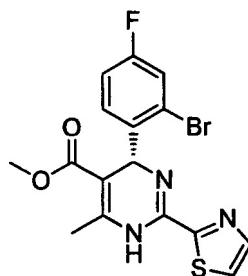
Шаг 3) 3-((R)-4-((R)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



[00208] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 30 с использованием (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (1 г, 2,25 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,44 г, 2,25 ммоль), карбоната калия (0,16 г, 1,1 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения 35 в виде желтой твердой фазы (0,45 г, 38%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 522.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; и
 ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.12 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.94-3.82 (m, 3H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.78 (dd, 2H), 2.38-2.26 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 2H).

40 Пример 11
3-((R)-4-((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота
Шаг 1) (R)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



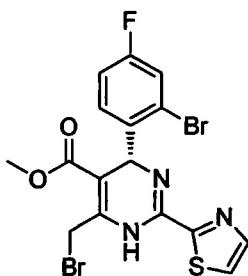
[00209] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 10 1 с использованием метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 12,2 ммоль, процедуры синтеза раскрыты в WO 2010069147 A) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (2 г, 40%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

$[\alpha]_D^{25} = -86.04$ (с=0,3022 г/100 мл, MeOH);

15 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 410.0 [M+H]+; и

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 7.79 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.15 (td, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Шаг 2) (R)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат

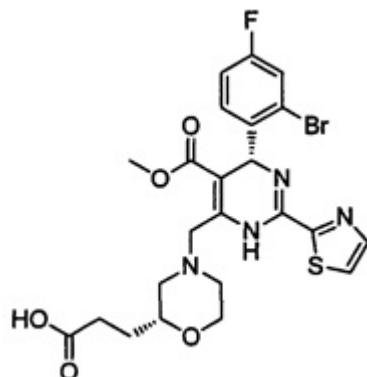


[00210] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера 1 с использованием (R)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,98 г, 2,4 ммоль), CCl4 (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,8 г, 68%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 489.9 [M+H]+; и

35 ^1H NMR (400 МГц, CDCl3): δ 7.87 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.03 (td, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.69 (s, 3H).

Шаг 3) 3-((R)-4-((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



[00211] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,49 г, 1 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,26 г, 45%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

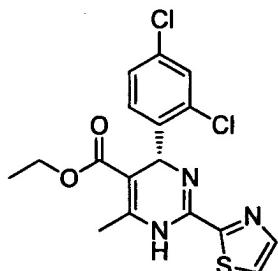
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 567.2 [M+H]+; и

¹⁰ ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.03 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.93-3.83 (m, 3H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.77 (dd, 2H), 2.38-2.25 (m, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H).

Пример 12

3-((R)-4-((R)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

¹⁵ Шаг 1) (R)-этил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



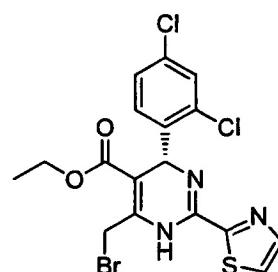
²⁵ [00212] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 1 с использованием этил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 12,6 ммоль, процедуры синтеза раскрыты в WO 2010069147 A) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (1,9 г, 38%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

³⁰ $[\alpha]_D^{25} = -39,07$ (c=0,3032 г/100 мл, MeOH);

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 396.1 [M+H]+; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 9.93 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.93 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.03 (t, 3H).

³⁵ Шаг 2) (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



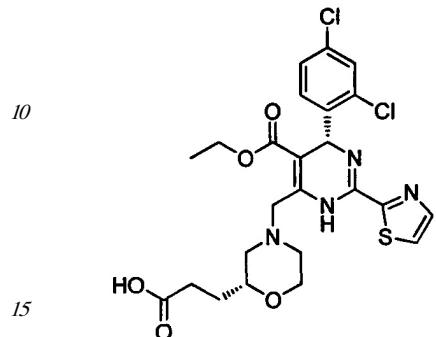
⁴⁵ [00213] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера 1 с использованием ((R)-этил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,95 г, 2,4 ммоль), CCl₄ (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,74 г, 65%).

Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 475.6 [M+H]+; и

¹H NMR (600 МГц, DMSO-d6): δ 8.03 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.82 (br, 2H), 4.02 (q, 2H), 1.09 (t, 3H).

⁵ Шаг 3) 3-((R)-4-(((R)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)пропановая кислота



[00214] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,98 г, 2,1 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,4 г, 2,1 ммоль), карбоната калия (0,58 г, 4,2 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,71 г, 61%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

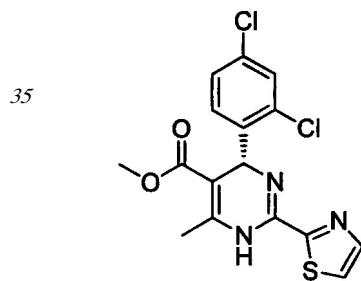
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 553.2 [M+H]+; и

²⁵ ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.61 (br, 1H), 7.38 (br, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.89-3.86 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 1.63 (dd, 2H), 1.05 (t, 3H).

Пример 13

3-((R)-4-(((R)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)пропановая кислота

³⁰ Шаг 1) (R)-метил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



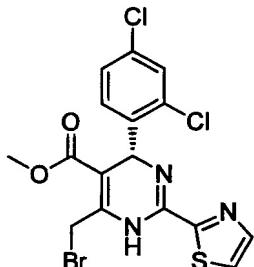
[00215] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 1 с использованием метил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 13,1 ммоль, процедуры синтеза раскрыты в WO 2008154820 A) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (1,9 г, 38%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

$[\alpha]_D^{25} = -46,08$ (c=0,3038 г/100 мл, MeOH);

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 382.1 [M+H]+; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 9.99 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

Шаг 2) (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат

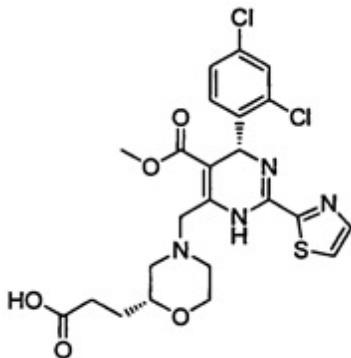


[00216] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера 1 с использованием (R)-метил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,92 г, 2,4 ммоль), CCl₄ (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,72 г, 65%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 459.9 [M+H]⁺; и

¹H NMR (600 МГц, DMSO-d6): δ 9.91 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.62 (br, 1H), 7.40 (br, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.86 (br, 2H), 3.56 (s, 3H).

Шаг 3) 3-((R)-4-(((R)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



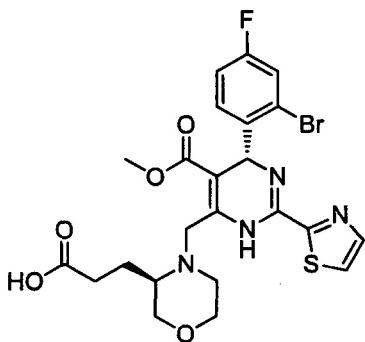
[00217] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат (0,72 г, 1,56 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,31 г, 1,56 ммоль), карбоната калия (0,22 г, 1,56 ммоль) и безводного этилового спирта (15 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,37 г, 44%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 538.8 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.03 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.37 (br, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.89-3.86 (m, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.39-2.24 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 1.63 (dd, 2H).

Пример 14

3-((R)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота



[00218] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,98 г, 2 ммоль), (R)-3-(морфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,39 г, 2 ммоль), карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,52 г, 46%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 567.1 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.06 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.54

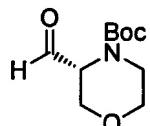
20 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H). 3.52 (s, 3H), 3.42 (dd, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.37-2.17 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H).

Пример 15

3-((S)-4-((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-

25 дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота

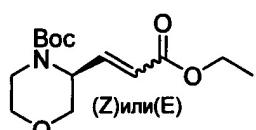
Шаг 1) (R)-терт-бутил 3-формилморфолин-4-карбоксилат



[00219] К раствору (S)-терт-бутил 3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (2,17 г, 10 ммоль) в DCM (44 мл) добавили Десс-Мартин периодинан (5,1 г, 12 ммоль) при 0°C. После дополнения реакционную смесь размешивали при 0°C в течение 1 часа, затем к смеси добавили насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл). Полученную

35 смесь размешивали в течение еще 30 минут. Отделенную органическую фазу промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (40 мл × 3) и насыщенным солевым раствором (40 мл), высушили над безводной Na₂SO₄, отфильтровали, и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде светло-желтого масла (1,72 г, 80%).

40 Шаг 2) (S)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилат



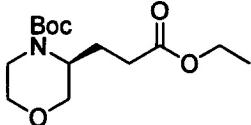
45 [00220] К раствору (R)-терт-бутил 3-формилморфолин-4-карбоксилата (1,72 г, 8 ммоль) в DCM (40 мл) добавили этил 2-(трифенилфосфорилиден)ацетат (2,78 г, 8 ммоль) при 25°C. Реакцию размешивали при 25°C в течение 12 часов. После того, как реакция была закончена, реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с кварцем

(PE/EtOAc (v/v)=10/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,78 г, 78%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 186.2 [M+H-100]+.

Шаг 3) (S)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопропил)морфолин-4-карбоксилат

5



[00221] Смесь (S)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-

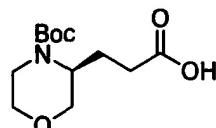
10 карбоксилата (1,78 г, 6,2 ммоль), безводного этилового спирта (40 мл) и Pd/C (10%, 0,2 г) размешивали при 30°C в течение 12 часов. После того, как реакция была закончена, реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,66 г, 93%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

15

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 188.1 [M+H-100]+.

Шаг 4) (S)-3-(4-(терт-бутоксикарбонил)морфолин-3-ил)пропановая кислота

20



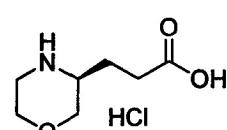
[00222] Смесь (S)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопропил) морфолин-4-карбоксилата (1,66 г, 5,8 ммоль), безводного этилового спирта (10 мл) и водного раствора LiOH·H₂O (2,43 г, 58 ммоль в 10 мл воды) размешивали при 25°C в течение 30 минут, затем к смеси добавили EtOAc (150 мл) и воду (50 мл). Полученную смесь довели до уровня pH 5-6 25 концентрированной соляной кислотой при 0°C, затем отделенную органическую фазу промыли насыщенным солевым раствором (100 мл), высушили над безводной Na₂SO₄, отфильтровали, и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,44 г, 96%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

30

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 160.1 [M+H-100]+.

Шаг 5) (S)-3-(морфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорид

35



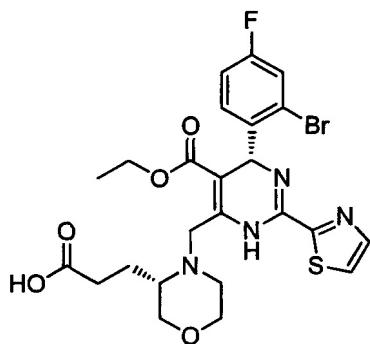
[00223] Смесь (S)-3-(4-(терт-бутоксикарбонил)морфолин-3-ил)пропановой кислоты (1,44 г, 5,55 ммоль) и раствора HCl в EtOAc (4 моль/л, 15 мл) размешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (0,92 г, 85%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

40

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 160.3 [M+H]+.

Шаг 6) 3-((S)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил)пропановая кислота

45



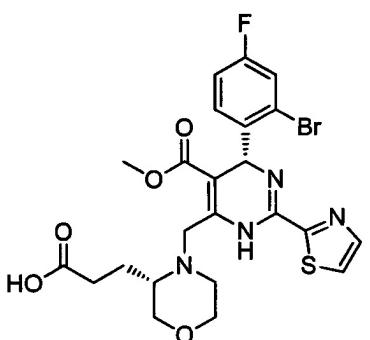
10 [00224] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,5 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде 15 желтой твердой фазы (0,23 г, 39%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 580.9 [M+H]⁺; и

20 ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.14 (br, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.22 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.06 (t, 3H).

Пример 16

25 3-((S)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил)пропановая кислота



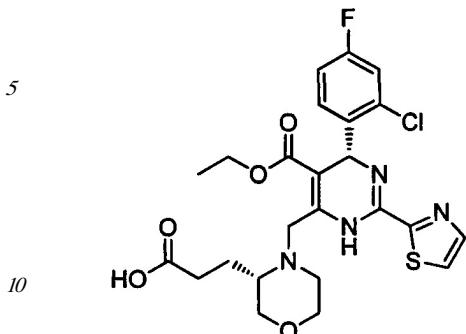
30 [00225] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,98 г, 2 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,4 г, 2 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения в виде 40 желтой твердой фазы (0,42 г, 37%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 567.2 [M+H]⁺; и

45 ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 9.87 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.04-2.86 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H).

Пример 17

3-((S)-4-(((R)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил)пропановая кислота



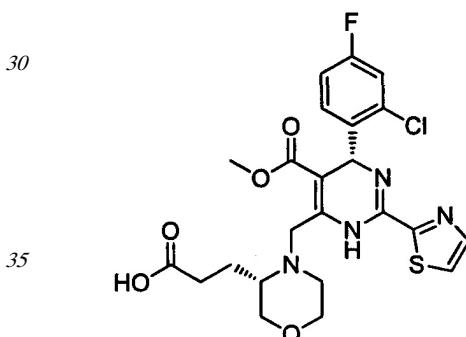
[00226] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (1,38 г, 3 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,6 г, 3 ммоль), карбоната калия (0,83 г, 6 ммоль) и безводного этилового спирта (30 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,56 г, 35%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

20 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 537.2 [M+H]+; и

25 ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.13 (br, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.98 (q, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.06 (t, 3H).

25 Пример 18

3-((S)-4-(((R)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил)пропановая кислота



[00227] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,44 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,2 г, 39%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

45 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 523.1 [M+H]+; и

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 9.87 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.16 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.58-

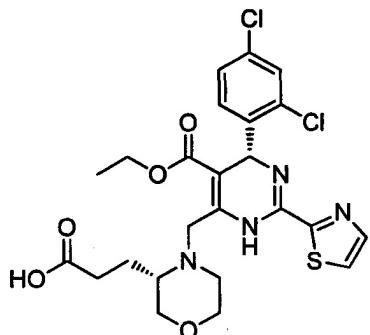
2.56 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H).

Пример 19

3-((S)-4-((R)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота

5

10



15

20

[00228] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилата (1 г, 2,1 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,41 г, 2,1 ммоль), карбоната калия (0,58 г, 4,2 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,52 г, 45%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 552.9 [M+H]+; и

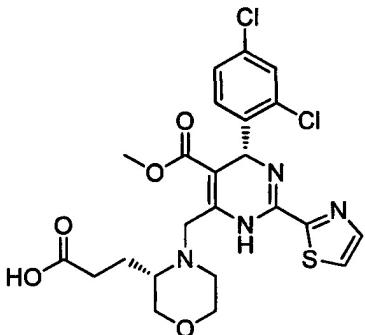
^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 9.84 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.40 (br, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.97 (q, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.07 (t, 3H).

Пример 20

3-((S)-4-((R)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиридин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота

30

35



45

[00229] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлоросренил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилата (0,46 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,22 г, 41%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

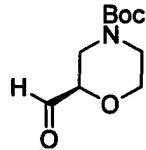
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 538.9 [M+H]+; и

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.17 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.76-3.72

(m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H).

Пример 21

5 3-((S)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)пропановая кислота

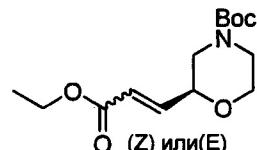


Шаг 1) (R)-терт-бутил 2-формилморфолин-4-карбоксилат

[00230] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 14 с использованием (R)-терт-бутил 2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (2,17 г, 10 ммоль), DCM (44 мл) и Десс-Мартин перодинана (5,1 г, 12 ммоль) для получения 15 титульного соединения в виде бесцветного масла (1,81 г, 84%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 160.2 [M+H-56].

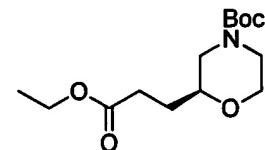
Шаг 2) (S)-терт-бутил 2-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилат



[00231] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера 14 с использованием (R)-терт-бутил 2-формилморфолин-4-карбоксилата (1,81 г, 8,4 25 ммоль), DCM (40 мл) и этил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетата (2,93 г, 8,4 ммоль) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,94 г, 81%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 186.1 [M+H-100].

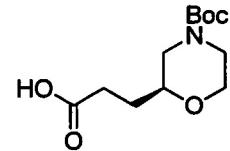
Шаг 3) (S)-терт-бутил 2-(3-этокси-3-оксопропил)морфолин-4-карбоксилат



[00232] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 3 Примера 14 с использованием (S)-терт-бутил 2-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилата (1,94 г, 6,8 ммоль), Pd/C (10%, 0,2 г) и безводного этанола (40 мл) для 40 получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,78 г, 91%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 232.1 [M+H-56].

Шаг 4) (S)-3-(4-(терт-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил)пропановая кислота

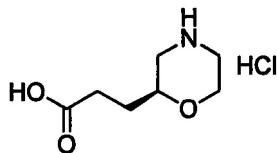


[00233] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 4 Примера 14 с использованием (S)-терт-бутил 2-(3-этокси-3-оксопропил)морфолин-4-карбоксилата

(1,78 г, 6,2 ммоль), раствора LiOH·H₂O (2,6 г, 62 ммоль) в H₂O (10 мл) и безводного этианола (10 мл) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (1,59 г, 99%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 160.2 [M+H-100]+.

Шаг 5) (S)-3-(морфолин-2-ил) пропановой кислоты гидрохлорид

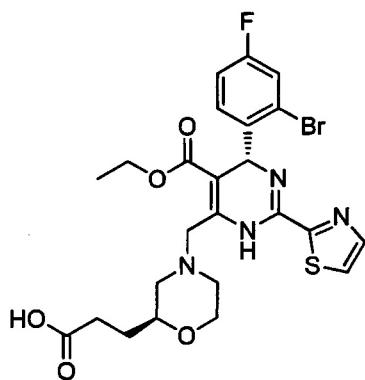


[00234] Смесь (S)-3-(4-(терт-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил)пропановой кислоты (1,59 г, 6,1 ммоль) и раствора HCl в EtOAc (4 моль/л, 15 мл) размешивали при 25°C в течение 4 часов. Затем смесь отфильтровали для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (0,94 г, 79%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 160.1 [M+H]+; и

¹H NMR (400 МГц, D₂O): δ 4.10-4.02 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.10 (td, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H).

Шаг 6) 3-((S)-4-(((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



[00235] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилата (0,5 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-2-ил)

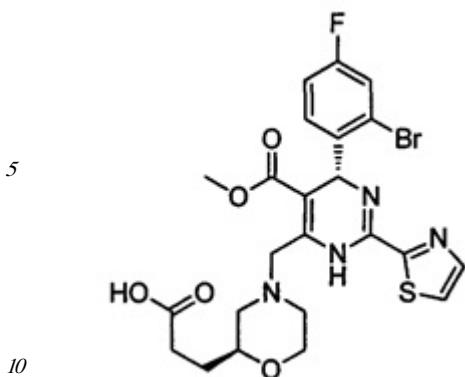
пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,33 г, 56%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 580.9 [M+H]+; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.06 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.20 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.97 (q, 2H), 3.93-3.83 (m, 3H), 3.57-3.46 (m, 2H), 2.88 (d, 1H), 2.63 (d, 1H), 2.37-2.22 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Пример 22

3-((S)-4-(((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиридин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



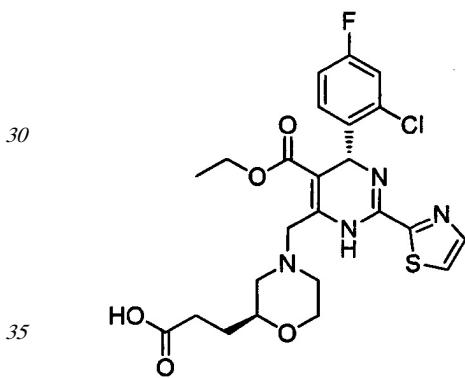
[00236] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (1 г, 2 ммоль), (S)-3-(морфолин-2-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,39 г, 2 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,54 г, 48%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 567.2 [M+H]+; и

²⁰ ^1H NMR (600 МГц, DMSO-d6): δ 12.06 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.37-2.21 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H).

Пример 23

25 3-((S)-4-(((R)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



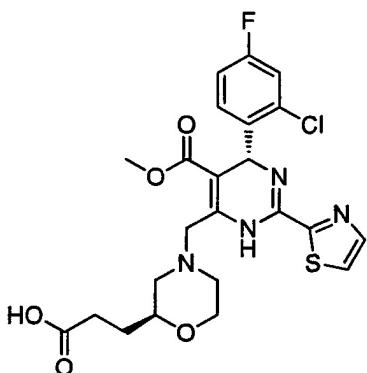
[00237] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,46 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,29 г, 54%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 536.9 [M+H]⁺; и

⁴⁵ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.07 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.19 (td, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.97 (q, 2H), 3.92-3.82 (m, 3H), 3.58-3.46 (m, 2H), 2.88 (d, 1H), 2.63 (d, 1H), 2.37-2.22 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Пример 24

3-((S)-4-(((R)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



[00238] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера

15 2 с использованием (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,89 г, 2 ммоль), (S)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,4 г, 2 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,41 г, 39%). Соединение характеризуется следующими

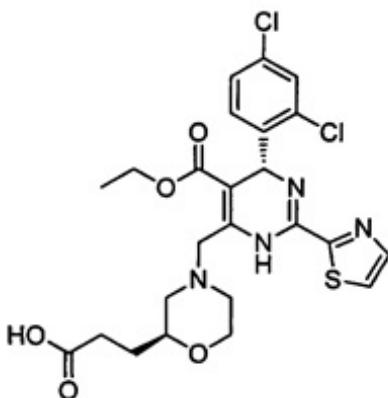
20 спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 523.2 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.09 (br, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.35-2.19 (m, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 2H).

Пример 25

3-((S)-4-(((R)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



40 [00239] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,48 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,34 г, 62%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

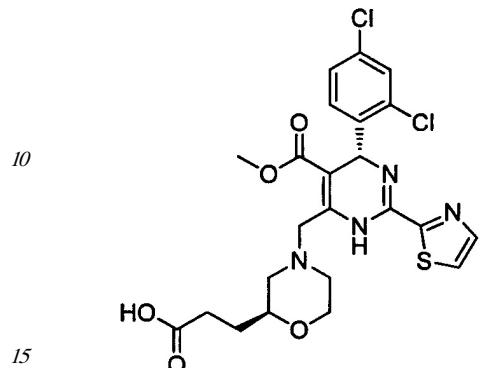
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 552.9 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.08 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.61

(br, 1H), 7.40 (br, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.98-3.93 (m, 3H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.87 (d, 1H), 2.63 (d, 1H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.10 (t, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Пример 26

5 3-((S)-4-(((R)-6-(2,4-Дихлорофенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



[00240] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,46 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) 20 и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,2 г, 37%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

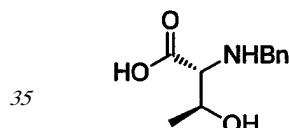
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 539.1 [M+H]+; и

25 ^1H NMR (600 МГц, DMSO-d₆): δ 12.06 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.40 (br, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.61 (d, 1H), 2.38-2.21 (m, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H).

Пример 27

30 3-((2S,3S)-4-(((R)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота

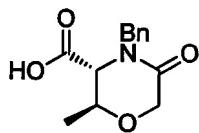
Шаг 1) (2R,3S)-2-(бензиламино)-3-гидроксибутановая кислота



[00241] Смесь (2R,3S)-2-амино-3-гидроксибутановой кислоты (16,7 г, 140 ммоль), раствора водного гидроксида натрия (2 моль/л, 70 мл, 140 ммоль) и бензальдегида (14,56 г, 137 ммоль) размешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем смесь охладили до 0°C, и к смеси добавили борогидрид натрия (3 г, 80 ммоль) частями. После дополнения полученной смесью размешивали при 25°C в течение 12 часов. После того, как реакция была закончена, реакционную смесь экстрагировали DCM (30 мл × 3). Органические фазы выбросили. Водную фазу охладили до 5°C, довели до уровня pH 1-2 концентрированной соляной кислотой, и полученную смесь размешивали при 5°C в течение 4 часов для образования осадка, затем смесь отфильтровали для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (20.9 г, 73%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 210.1 [M+H]+.

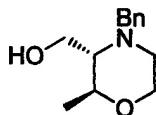
Шаг 2) (2S,3R)-4-бензил-2-метил-5-оксоморфолин-3-карбоксиловая кислота



[00242] К смеси (2R,3S)-2-(бензиламино)-3-гидроксибутановой кислоты (21,4 г, 102,4 ммоль), THF (110 мл) и раствора K_2CO_3 (42,5 г, 307,2 ммоль) в воде (70 мл) по капельно медленно добавили 2-хлороацетила хлорид (17,8 г, 157,7 ммоль) при 0°C. После дополнения смесь размешивали при 0°C в течение 3 часов, затем к смеси добавили раствор гидроксида натрия (16,4 г, 409,6 ммоль) в воде (40 мл). После дополнения смесь размешивали при 3°C в течение 4 часов. Затем смесь подогрели до 25°C и экстрагировали PE (50 мл × 2). Отделенную водную фазу охладили до 15°C, и к водной фазе добавили концентрированную соляную кислоту, до образования достаточного количества осадка. Смесь размешивали при 10°C в течение 12 часов и отфильтровали. Отжатый осадок промыли водой для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (16,1 г, 63%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 250.1 [M+H]⁺.

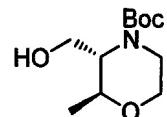
Шаг 3) (2S,3S)-4-бензил-(2-метилморфолин-3-ил)метанол



[00243] К раствору (2S,3R)-4-бензил-2-метил-5-оксоморфолин-3-карбоксиловой кислоты (26,5 г, 106 ммоль) в толуоле (237 мл) медленно добавили 70% натрий бис(2-метоксиэтокси)алюминия гидрид (153 мл, 549 ммоль) при 0°C под N_2 . После дополнения смесь размешивали при 25°C в течение 12 часов, затем охладили до 10°C. К смеси покапельно добавили EtOH (43 мл). Смесь промыли водным раствором NaOH 2 моль/л (50 мл × 3), отделенную водную фазу выбросили, а органическую фазу экстрагировали соляной кислотой 2 моль/л (100 мл × 2). Отделенную органическую фазу выбросили. К водной фазе добавили EtOAc (300 мл), и полученную смесь довели до уровня pH 8 водным раствором NaOH 2 моль/л, и органическую фазу высушили над безводной Na_2SO_4 и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде светло-желтой твердой фазы (9,5 г, 40%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 222.1 [M+H]⁺.

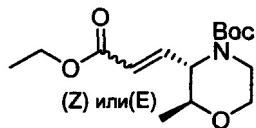
Шаг 4) (2S,3S)-терт-бутил 3-(гидроксиметил)-2-метилморфолин-4-карбоксилат



[00244] Смесь (2S,3S)-4-бензил-2-метилморфолин-3-ил)метанола (9,5 г, 43 ммоль), MeOH (100 мл), Pd/C (0,95 г, 10%) и (Boc)₂O (10 г, 46 ммоль) размешивали при 25°C под N_2 в течение 24 часов и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с кварцем (PE/EtOAc (v/v)=2/1) для получения титульного соединения в виде светло-желтого масла (8,9 г, 90%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 132.2 [M+H-100]⁺.

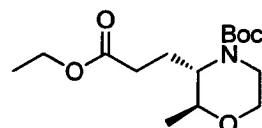
Шаг 5) (2S,3S)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метилморфолин-4-карбоксилат



5 [00245] К смеси (2S,3S)-терт-бутил 3-(гидроксиметил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (8,9 г, 38 ммоль) и DCM (250 мл) добавили Десс-Мартин периодинан (19,5 г, 46 ммоль) при 0°C. После дополнения реакционную смесь размешивали при 0°C в течение 3 часов. Затем к смеси добавили этил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (40 г, 115 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь размешивали при 25°C в течение 12 часов, 10 затем к смеси добавили насыщенный водный раствор NaHCO_3 (250 мл). Полученную смесь размешивали в течение 1 часа и оставили отстояться. Отделенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (150 мл \times 2) и насыщенным солевым раствором (150 мл \times 2), по очереди, высушили над безводной Na_2SO_4 , 15 отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с кварцем (PE/EtOAc (v/v)=20/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (9,5 г, 83%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 200.2 [M+H-100]+.

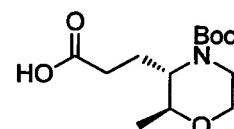
20 Шаг 6) (2S,3S)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопропил)-2-метилморфолин-4-карбоксилат



25 [00246] Смесь (2S,3S)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (9,5 г, 32 ммоль), MeOH (200 мл) и Pd/C (10%, 0,95 г) размешивали при 25°C в течение 12 часов под H_2 , отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (8 г, 83%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

30 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 202.3 [M+H-100]+.

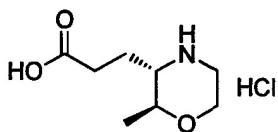
Шаг 7) 3-((2S,3S)-4-(терт-бутоксикарбонил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота



35 [00247] Смесь (2S,3S)-терт-бутил 3-(3-этокси-3-оксопропил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (7,9 г, 26,2 ммоль), EtOH (150 мл) и раствора $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,2 г, 100 ммоль) в воде (50 мл) размешивали при 25°C в течение 30 минут, затем сконцентрировали в вакууме. К смеси добавили EtOAc (300 мл) и воду (100 мл). Полученную смесь довели до уровня pH 4-6 концентрированной соляной кислотой. Отделенные органические фазы промыли насыщенным солевым раствором (100 мл \times 2), высушили над безводной Na_2SO_4 и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (6,5 г, 91%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 174.2 [M+H-100]+.

Шаг 8) 3-((2S,3S)-2-метилморфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорид

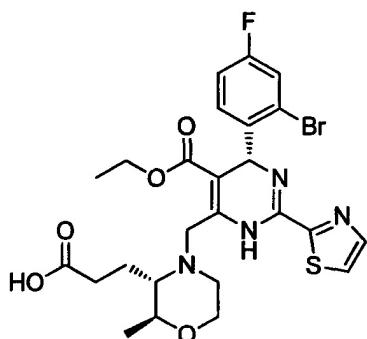


5 [00248] Смесь 3-((2S,3S)-4-(терт-бутоксикарбонил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота (1 г, 3,7 ммоль) и раствора HCl в EtOAc (4 моль/л, 10 мл) размешивали при 25°C в течение 4 часов, затем отфильтровали для получения титульного соединения в виде белой твердой фазы (0,6 г, 77%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

10 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 174.3 [M+H]+; и

¹H NMR (600 МГц, D₂O): δ 4.05 (dd, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.34 (d, 1H), 3.21 (td, 1H), 3.10 (td, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.26 (d, 3H).

Шаг 9) 3-((2S,3S)-4-(((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота



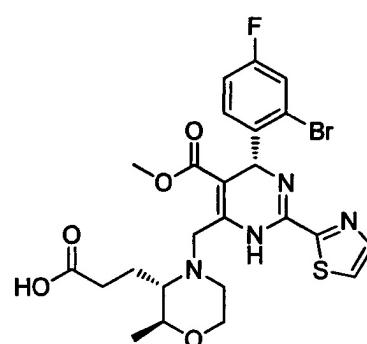
25 [00249] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилата (0,5 г, 1 ммоль), 3-((2S,3S)-2-метилморфолин-3-ил), пропановой кислоты гидрохлорида (0,21 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения 30 в виде желтой твердой фазы (0,25 г, 42%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 594.6 [M+H]+; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.11 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 3H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.06 (t, 3H).

Пример 28

3-((2S,3S)-4-(((R)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиридин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота



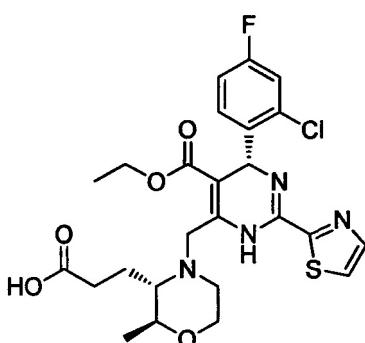
[00250] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,8 г, 1,64 ммоль), 3-((2S,3S)-2-метилморфолин-3-ил), пропановой кислоты гидрохлорида (0,34 г, 1,64 ммоль), карбоната калия (0,45 г, 3,3 ммоль) и безводного этилового спирта (16 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,37 г, 39%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 581.2 [M+H]+; и

¹⁰ ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.10 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.20 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.21 (d, 3H).

Пример 29

¹⁵ 3-((2S,3S)-4-(((R)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота



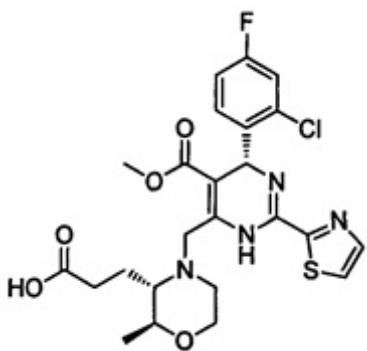
[00251] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,46 г, 1 ммоль), 3-((2S,3S)-2-метилморфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,21 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,26 г, 47%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 551.2 [M+H]+; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.12 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.15 (td, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 3H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.06 (t, 3H).

Пример 30

⁴⁰ 3-((2S,3S)-4-(((R)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота



[00252] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,44 г, 1 ммоль), 3-((2S,3S)-2-метилморфолин-3-ил), пропановой кислоты гидрохлорида (0,21 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,18 г, 34%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

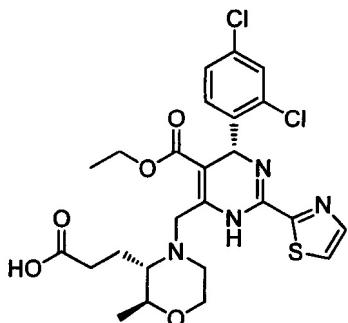
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 537.1 [M+H]+; и

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.11 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H),

20 7.44-7.40 (m, 2H), 7.16 (td, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.21 (d, 3H).

Пример 31

25 3-((2S,3S)-4-(((R)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота



35 [00253] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,48 г, 1 ммоль), 3-((2S,3S)-2-метилморфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,21 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,28 г, 49%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

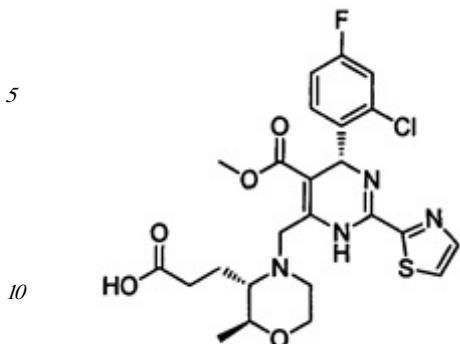
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 567.1 [M+H]+; и

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.09 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.59

45 (br, 1H), 7.38 (br, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.21 (d, 3H), 1.08 (t, 3H).

Пример 32

3-((2S,3S)-4-(((R)-6-(2,4-дихлорфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)-2-метилморфолин-3-ил) пропановая кислота



[00254] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилата (0,46 г, 1 ммоль), 3-((2S,3S)-2-метилморфолин-3-ил), пропановой кислоты гидрохлорида (0,21 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,18 г, 33%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

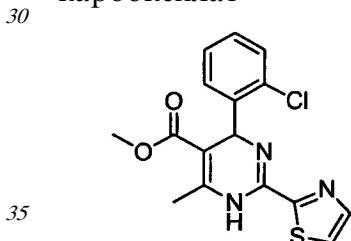
20 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 553.1 [M+H]⁺; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.09 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.39 (br, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.21 (d, 3H).

25 Пример 33

3-((R)-4-(((R)-6-(2-хлорфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиридин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

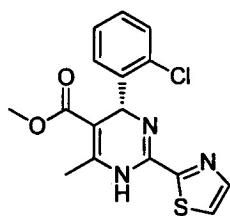
Шаг 1) метил 4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилат



[00255] В колбу добавили тиазол-2-карбоксимидамида гидрохлорид (10,00 г, 61,11 ммоль), 2-хлоробензальдегид (8,59 г, 61,11 ммоль), метил 3-оксобутаноат (7,10 г, 61,11 ммоль) безводный ацетат натрия (5,01 г, 61,11 ммоль) и абсолютный метанол (50 мл) поочередно. Реакционную смесь размешивали при 70°C в течение 12 часов, и затем охладили до комнатной температуры и размешивали в течение еще 6 часов. Полученную смесь отфильтровали, и отжатый осадок промыли метанолом (10 мл) и водой (100 мл) поочередно. Отжатый осадок затем высушили под вакуумом для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (12,54 г, 59%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

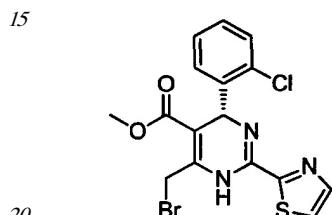
45 МС (ЭРИ пол. ион) уд.з.: 348.9 [M+H]⁺.

Шаг 2) (R)-метил 4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилат



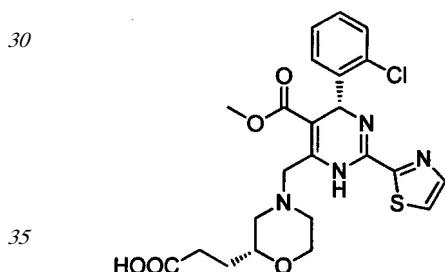
[00256] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 1 с использованием метил 4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 14,38 ммоль), сырой продукт очистили 10 подготовительной ВЭЖХ для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (2,33 г, 47%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными: МС (ЭРИ пол. ион) уд.з.: 348.9 [M+H]⁺.

Шаг 3) (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2-хлорфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



[00257] К смеси (R)-метил 4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,332 г, 0,95 ммоль) в CCl₄ (10 мл) добавили NBS (0,19 г, 1,05 ммоль) частями. После дополнения реакционную смесь размешивали в 25 течение еще 10 минут. Полученную смесь отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде желтой пасты (0,352 г, 86%), которую использовали непосредственно для следующего шага.

Шаг 4) 3-((R)-4-(((R)-6-(2-хлорфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



[00258] Смесь (R)-метил 6-(бромометил)-4-(2-хлорфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,352 г, 0,82 ммоль), карбоната калия (0,166 г, 1,91 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,161 г, 0,82 ммоль) 40 и безводного этилового спирта (15 мл) размешивали при 25°C в течение 12 часов. Полученную смесь отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем (DCM/CH₃OH (v/v)=20/1) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,316 г, 75%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

45 МС (ЭРИ пол. ион) уд.з.: 505.1 [M+H]⁺; и

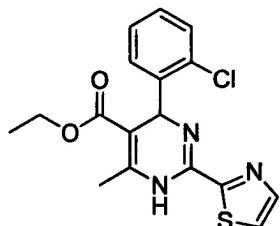
¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 9.67 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.47-7.23 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 1.63 (dd, 2H).

Пример 34

3-((R)-4-((R)-6-(2-хлорфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-
дигидропиримидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

Шаг 1) этил 4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-

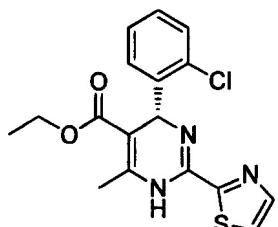
5 карбоксилат



[00259] В колбу добавили тиазол-2-карбоксимидамида гидрохлорид (10,00 г, 61,11
ммоль), 2-хлоробензальдегид (8,59 г, 61,11 ммоль), этил 3-оксобутаноат (7,95 г, 61,11
ммоль), безводный ацетат натрия (5,01 г, 61,11 ммоль) и безводный этиловый спирт (50
мл) поочередно. Реакционную смесь размешивали при 80°C в течение 12 часов и затем
охладили до комнатной температуры и размешивали в течение еще 6 часов. Полученную
смесь отфильтровали, и отжатый осадок промыли этанолом (10 мл) и водой (100 мл)
поочередно. Отжатый осадок затем высушили под вакуумом для получения титульного
соединения в виде желтой твердой фазы (11,06 г, 50%). Соединение характеризуется
следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ пол. ион) уд.з.: 361.6 [M+H]⁺.

Шаг 2) (R)-этил 4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-
карбоксилат

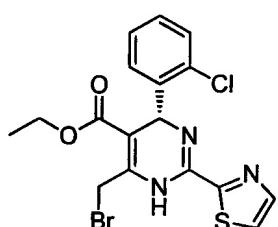


[00260] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера
1 с использованием этил 4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-
5-карбоксилата (5 г, 13,82 ммоль), сырой продукт очистили подготовительной ВЭЖХ
для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (2,12 г, 42%).

35 Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

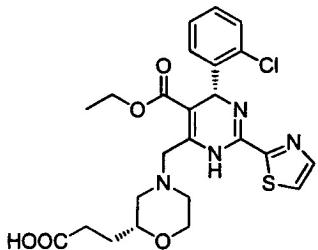
МС (ЭРИ пол. ион) уд.з.: 361.6 [M+H]⁺.

Шаг 3) (R)-этил 6-(бромометил)-4-(2-хлорфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-
дигидропиримидин-5-карбоксилат



[00261] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 3 Примера
33 с использованием (R)-этил 4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-
дигидропиримидин-5-карбоксилат (0,398 г, 1,10 ммоль), CCl4 (10 мл) и NBS (0,219 г,
1,21 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой пасты (0,34 г, 70%).

Шаг 4) 3-((R)-4-(((R)-6-(2-хлорфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)пропановая кислота



10 [00262] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 4 Примера 33 с использованием (R)-этил 6-(бромометил)-4-2-(2-хлорфенил)(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,34 г, 0,77 ммоль), карбоната калия (0,307 г, 2,20 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,15 г, 0,77 ммоль) и безводного этилового спирта (15 мл) для получения титульного соединения в виде 15 желтой твердой фазы (0,155 г, 35%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

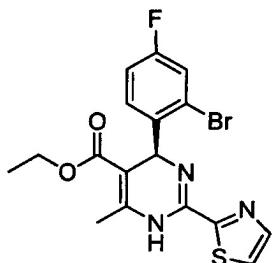
МС (ЭРИ пол. ион) уд.з.: 520.2 [M+H]⁺; и

15 ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 9.62 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.48-7.22 (m, 4H), 6.09 (s, 1H), 3.96-3.82 (m, 5H), 3.62-3.45 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 3H), 20 2.02 (t, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H).

Пример 35

3-((R)-4-(((S)-6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)пропановая кислота

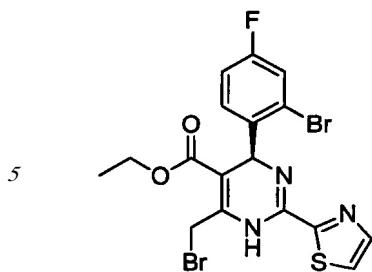
25 Шаг 1) (S)-этил 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



35 [00263] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 1 с использованием 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 11,8 ммоль), сырой продукт очистили подготавльной ВЭЖХ для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (1,74 г, 35%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ пол. ион) уд.з.: 424.0 [M+H]⁺.

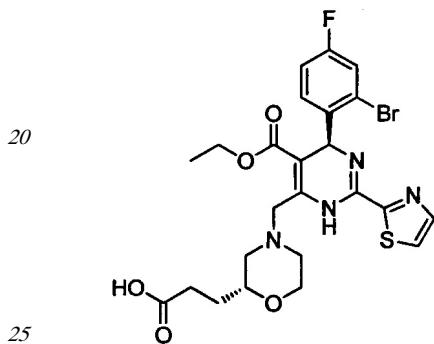
40 Шаг 2) (S)-этил 4-(2-бromo-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



[00264] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера 10 с использованием (S)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропirimидин-5-карбоксилата (1 г, 2,4 ммоль), CCl_4 (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,83 г, 68%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 503.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Шаг 3) 3-((R)-4-(((S)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропirimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



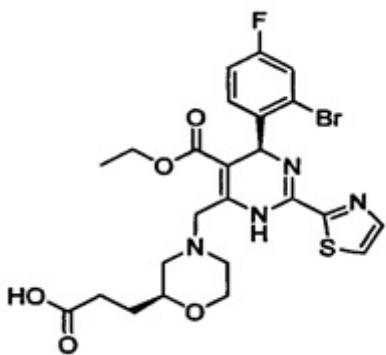
[00265] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропirimидин-5-карбоксилата (4,74 г, 9,42 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (1,84 г, 9,42 ммоль), карбоната калия (2,6 г, 18,84 ммоль) и безводного этилового спирта (90 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (2,14 г, 39%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 581.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; и

35 ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12.12 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.94 (br, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.41 (br, 1H), 7.23 (br, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.97 (q, 2H), 3.91-3.84 (m, 3H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Пример 36

40 3-((S)-4-(((S)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропirimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



5

10

[00266] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилата (0,5 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,32 г, 54%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 580.9 [M+H]+; и

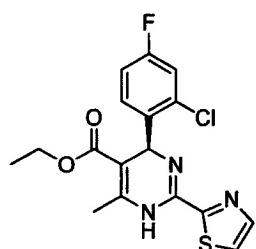
¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.01 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.89-3.86 (m, 3H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.02 (t, 1H), 1.64 (q, 2H), 1.05 (t, 3H).

Пример 37

3-((R)-4-(((S)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиридин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

Шаг 1) (S)-этил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилат

30

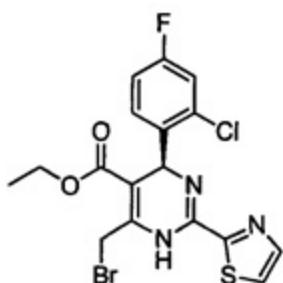


[00267] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 1 с использованием 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилата (5 г, 13,2 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (1,7 г, 34%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 380.2 [M+H]+.

Шаг 2) (S)-этил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиридин-5-карбоксилат

45

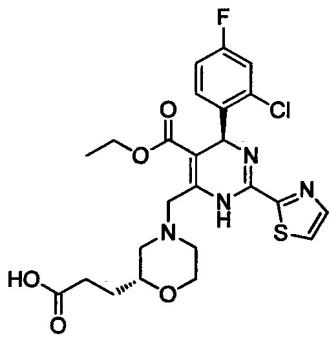


[00268] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера

10 1 с использованием (S)-этил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,91 г, 2,4 ммоль), CCl_4 (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,77 г, 70%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 457.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Шаг 3) 3-((R)-4-(((S)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



25 [00269] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-этил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,46 г, 1 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль)

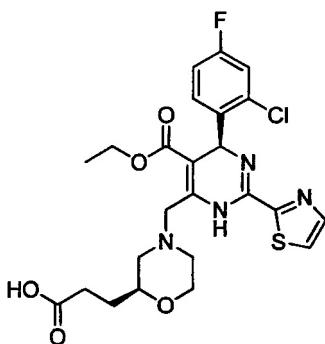
30 и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,26 г, 50%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 537.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; и

35 ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.65 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.91-3.86 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.38-2.21 (m, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Пример 38

40 3-((S)-4-(((S)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



[00270] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-этил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,46 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,27 г, 50%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

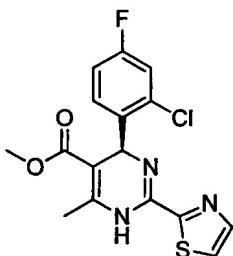
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 536.9 [M+H]+; и

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.01 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.97 (q, 2H), 3.90-3.87 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.02 (t, 1H), 1.65 (q, 2H), 1.06 (t, 3H).

Пример 39

3-((R)-4-(((S)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропirimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

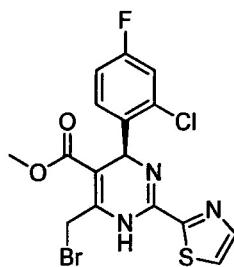
Шаг 1) (S)-метил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



35 [00271] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 1 с использованием метил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 13,7 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (1,8 г, 36%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

40 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 366.1 [M+H]+.

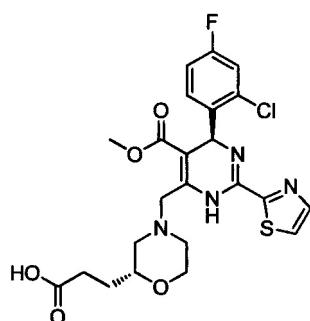
Шаг 2) (S)-метил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



[00272] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера 10 с использованием (S)-метил 4-(2-хлоро-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,88 г, 2,4 ммоль), CCl_4 (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,75 г, 70%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 445.6 [M+H]⁺.

Шаг 3) 3-((R)-4-(((S)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



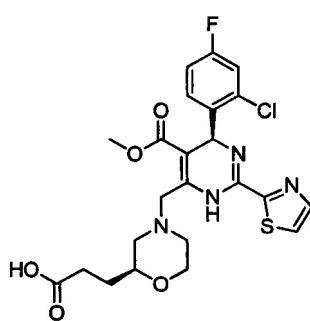
25 [00273] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-метил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (1 г, 2,25 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,44 г, 2,25 ммоль), карбоната калия (0,16 г, 1,1 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения 30 в виде желтой твердой фазы (0,42 г, 35%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 522.9 [M+H]⁺; и

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.13 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 2H).

Пример 40

3-((S)-4-(((S)-6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



45 [00274] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера

2 с использованием (S)-метил 6-(бромометил)-4-(2-хлоро-4-фторфенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилата (0,89 г, 2 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,4 г, 2 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,39 г, 37%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 523.2 [M+H]⁺; и

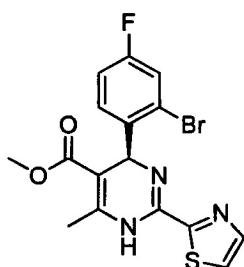
¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.02 (br, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.94-3.87 (m, 3H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.02 (t, 1H), 1.65 (q, 2H).

Пример 41

3-((R)-4-(((S)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиримидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)пропановая кислота

Шаг 1) (S)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-

дигидропиримидин-5-карбоксилат

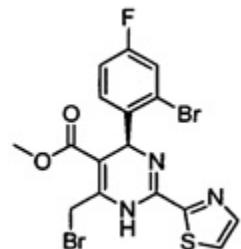


[00275] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера

1 с использованием метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилата (5 г, 12,2 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (1,7 г, 34%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 410.0 [M+H]⁺.

Шаг 2) (S)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат

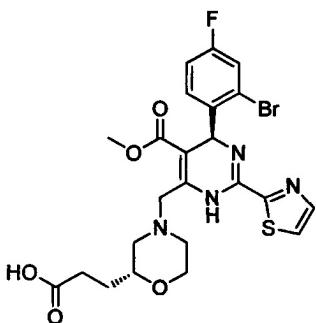


[00276] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера

1 с использованием (S)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилата (0,98 г, 2,4 ммоль), CCl₄ (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,82 г, 70%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 489.9 [M+H]⁺.

Шаг 3) 3-((R)-4-(((S)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиримидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил)пропановая кислота



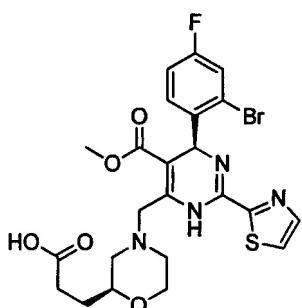
5 [00277] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 10 2 с использованием (S)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил) 15 -1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,49 г, 1 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,27 г, 54%). Соединение характеризуется следующими 15 спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 567.2 [M+H]+; и

20 ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.03 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.94-3.84 (m, 3H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 2H).

Пример 42

25 3-((S)-4-(((S)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



30 [00278] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (1 г, 2 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,39 г, 2 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,52 г, 46%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

35 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 567.2 [M+H]+; и

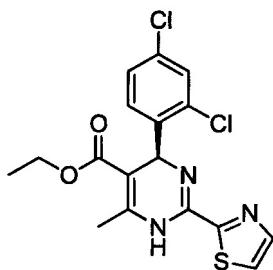
40 ^1H NMR (600 МГц, DMSO-d6): δ 12.07 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.38-2.20 (m, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H).

Пример 43

45 3-((R)-4-(((S)-6-(2,4-Дихлорофенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

Шаг 1) (S)-этил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-

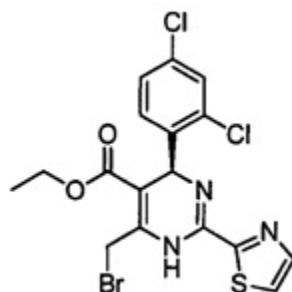
5-карбоксилат



10 [00279] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 1 с использованием этил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 12,6 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (1,5 г, 30%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

15 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 396.1 [M+H]⁺.

Шаг 2) (S)-этот 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат

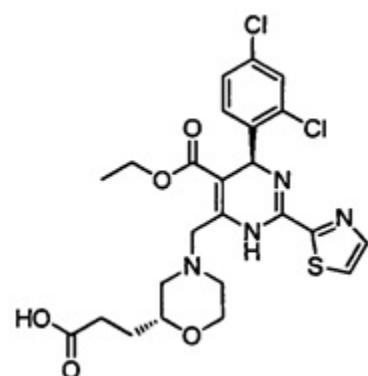


25 [00280] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера 1 с использованием ((S)-этот 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,95 г, 2,4 ммоль), CCl₄ (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,73 г, 64%).

30 Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 475.6 [M+H]⁺.

Шаг 3) 3-((R)-4-(((S)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



40 [00281] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-этот 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,98 г, 2,1 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,4 г, 2,1 ммоль), карбоната калия (0,58 г, 4,2 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения в виде

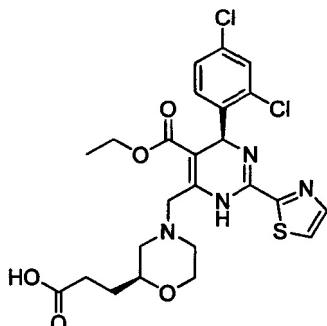
желтой твердой фазы (0,69 г, 59%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 553.2 [M+H]+; и

⁵ ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.06 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.38 (br, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Пример 44

¹⁰ 3-((S)-4-(((S)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота



²⁵ [00282] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-этил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,48 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,33 г, 60%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

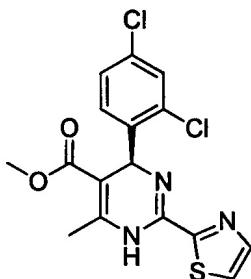
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 552.9 [M+H]+;

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.04 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.38 (br, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.98 (q, 2H), 3.91-3.87 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.86-2.65 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.01 (t, 1H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Пример 45

3-((R)-4-(((S)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

³⁵ Шаг 1) (S)-метил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат



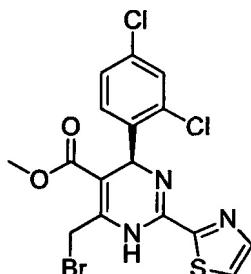
[00283] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 1 Примера 1 с использованием метил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (5 г, 13,1 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (1,6 г, 32%). Соединение характеризуется

следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 382.1 [M+H]+.

Шаг 2) (S)-метил-6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилат

5



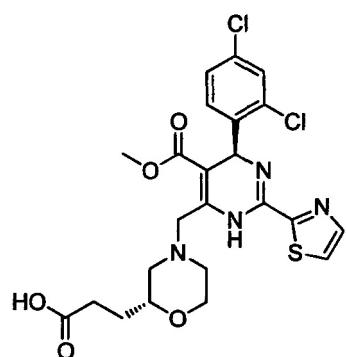
10

[00284] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 2 Примера 1 с использованием (S)-метил 4-(2,4-дихлорофенил)-6-метил-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,92 г, 2,4 ммоль), CCl_4 (20 мл) и NBS (0,47 г, 2,64 ммоль) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,66 г, 60%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 459.9 [M+H]+.

Шаг 3) 3-((R)-4-(((S)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

25



30

[00285] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-метил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,72 г, 1,56 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,31 г, 1,56 ммоль), карбоната калия (0,22 г, 1,56 ммоль) и безводного этилового спирта (15 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,378 г, 45%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

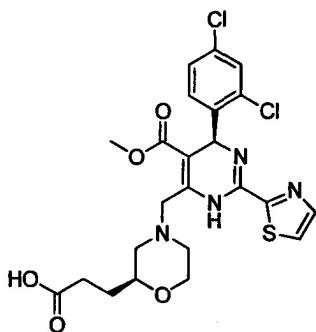
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 538.8 [M+H]+; и

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d6): δ 12.09 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.93-3.80 (m, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.88 (d, 1H), 2.63 (d, 1H), 2.38 (q, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.11 (t, 1H), 1.69-1.64 (m, 2H).

Пример 46

3-((S)-4-(((S)-6-(2,4-дихлорофенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

45



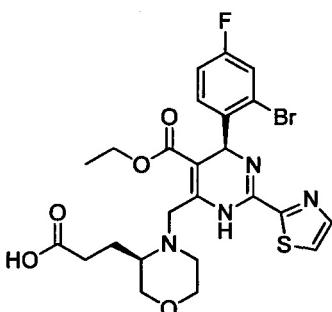
10 [00286] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-метил 6-(бромометил)-4-(2,4-дихлорофенил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,46 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой 15 фазы (0,19 г, 35%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 539.1 [M+H]⁺; и

¹H NMR (600 МГц, DMSO-d₆): δ 12.05 (br, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.56 (br, 1H), 7.39 (br, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.91-3.84 (m, 3H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.86-2.65 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.01 (t, 1H), 1.66-1.63 (m, 2H).

20 Пример 47

3-((R)-4-(((S)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота



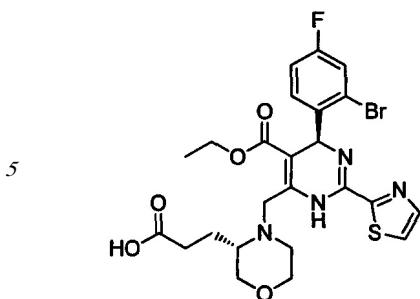
30 [00287] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 8 с использованием (S)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (6,5 г, 13 ммоль), (R)-3-(морфолин-2-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (2,5 г, 13 ммоль), карбоната калия (3,4 г, 26 ммоль) и безводного этилового спирта (200 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (3,8 г, 50%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 581.2 [M+H]⁺; и

40 ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.09 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.98 (q, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.06 (t, 3H).

45 Пример 48

3-((S)-4-(((S)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота



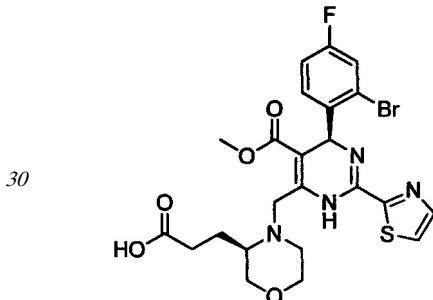
[00288] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 10 2 с использованием (S)-этил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,5 г, 1 ммоль), (S)-3-(морфолин-2-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,2 г, 1 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (10 мл) для получения титульного соединения в виде 15 желтой твердой фазы (0,21 г, 36%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 580.9 [M+H]+; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.16 (br, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.06 (t, 3H).

Пример 49

25 3-((R)-4-((S)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота



[00289] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 35 2 с использованием (S)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиrimидин-5-карбоксилата (0,98 г, 2 ммоль), (R)-3-(морфолин-3-ил) пропановой кислоты гидрохлорида (0,39 г, 2 ммоль), карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения в виде 40 желтой твердой фазы (0,5 г, 44%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

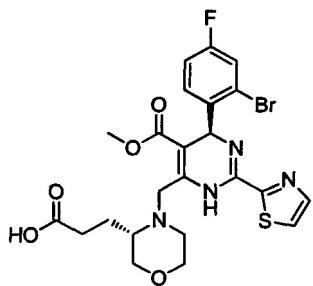
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 567.1 [M+H]+; и

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.06 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (dd, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H).

Пример 50

3-((S)-4-((S)-6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-

дигидропиридин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота



[00290] Титульное соединение подготовили процедурой, описанной в шаге 6 Примера 2 с использованием (S)-метил 4-(2-бромо-4-фторфенил)-6-(бромометил)-2-(тиазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилата (0,98 г, 2 ммоль), (S)-3-(морфолин-3-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,4 г, 2 ммоль), карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) и безводного этилового спирта (20 мл) для получения титульного соединения в виде желтой твердой фазы (0,4 г, 35%). Соединение характеризуется следующими спектральными данными:

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 567.2 [M+H][±]; и

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.89 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.06-2.86 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H).

Пример 51

Действие анти-ВГВ соединений *in-vitro* в стабильной клеточной линии, производящей ВГВ (HepG2.15)

25 1. Способ количественного определения

[00291] Содержание ДНК ВГВ в жидкости клеточной культуры было обнаружено способом количественной ПЦР, и были рассчитаны значения 50% эффективной концентрации (EC_{50}). Конкретные процедуры были следующими:

[00292] Клетки HepG2.2.15 были засеяны в каждую лунку 96-луночного планшета, 30 40000 клеток на лунку. Клетки обрабатывали питательной средой клеточной культуры, содержащей соединения в различной концентрации, спустя 24 часа после иннокулирования клетки. Заключительная концентрация каждого соединения составила 16,4 μ м в каждой лунке, и каждое соединение было разбавлено до желаемой 35 концентрации с помощью протокола 3-кратного разбавления, 9 точек разбавления в двойном экземпляре. Питательные среды, содержащие составы, обновлялись в день 4 после иннокулирования клетки. Питательные среды были собраны с планшетов HepG2.2.15 в день 7 после иннокулирования клетки, с последующим извлечением ДНК ВГВ.

[00293] Извлечение ДНК ВГВ: Извлечение ДНК ВГВ выполняется с помощью набора для забора крови QIAamp 96 DNA (QIAGEN 51161).

[00294] ПЦР для определения количества: смесь ПЦР была подготовлена согласно системе ПЦР. Смесь ПЦР была распределено по 96-луночному планшету для оптических реакций (специально для определения количества). Был добавлен стандарт, разбавленный пропорционально. Далее был добавлен образец; планшеты были изолированы оптической адгезивной пленкой; система ПЦР была выполнена согласно программам.

[00295] Процент ингибирования репликации ДНК ВГВ соединением был вычислен с помощью следующего уравнения:

% инг. = [1 - количество образцов ДНК ВГВ / количество ДНК ВГВ контроля DMSO] × 100.

[00296] Расчитанное значение EC₅₀ соединений на репликации ВГВ: значения EC₅₀ были рассчитаны на основе «логистического уравнения с четырьмя параметрами» и с использованием аналитического программного обеспечения GraphPad Prism 5.

5 2. Результаты количественного определения

[00297] Анти-ВГВ действие соединений, раскрытых в настоящем документе, в клеточных линиях ВГВ HepG2.2.15, было обнаружено способами, описанными выше. Результаты показаны в Таблице 2:

10 **Таблица 2. Анти-ВГВ действие соединений в клеточной линии
ВГВ HepG2.2.15 (HepG2.2.15)**

Пример	EC ₅₀ (нмоль)	Пример	EC ₅₀ (нмоль)
Пример 2	35	Пример 15	7.94
Пример 3	135	Пример 16	9
Пример 4	116	Пример 17	12
Пример 5	306	Пример 18	10
Пример 7	72	Пример 19	6
Пример 8	25	Пример 20	5.5
Пример 9	48	Пример 21	93.6
Пример 10	45	Пример 22	89
Пример 11	35	Пример 23	110

35

40

45

Пример	EC ₅₀ (нмоль)	Пример	EC ₅₀ (нмоль)
Пример 12	26	Пример 24	107
Пример 13	28	Пример 25	86
Пример 14	140	Пример 26	82
Пример 35	>12200	Пример 49	>16400
Пример 36	>14500	Пример 50	>10900
Пример 37	>16400	контраст 1	260
Пример 38	>16400	контраст 2	360
Пример 39	>15200	контраст 3	290
Пример 40	>16400	контраст 4	250
Пример 41	>12800	контраст 5	230
Пример 42	>15300	контраст 6	210
Пример 43	>11700	контраст 7	92
Пример 44	>14900	контраст 8	90
Пример 45	>11300	контраст 9	63
Пример 46	>14200	контраст 10	59
Пример 47	>16400	контраст 11	80
Пример 48	>10300	контраст 12	75

Примечание: для способа синтеза контрастных составов см. Патент CN 103626752

35 А, химические названия контрастов 1-12 указаны ниже:

контраст 1:

3-(4-((6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота;

контраст 2:

40 3-(4-((6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

контраст 3:

3-(4-((6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

45 контраст 4:

3-(4-((6-(2-бромо-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

контраст 5:

3-(4-((6-(2,4-дихлорофенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

контраст 6:

3-(4-((6-(2,4-дихлорофенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-

5 дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-2-ил) пропановая кислота

контраст 7:

3-(4-((6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота

контраст 8:

10 3-(4-((6-(2-хлоро-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота

контраст 9:

3-(4-((6-(2,4-дихлорофенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота

15 контраст 10:

3-(4-((6-(2,4-дихлорофенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота

контраст 11:

3-(4-((6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(этоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-

20 дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота

контраст 12:

3-(4-((6-(2-бromo-4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-(тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиrimидин-4-ил)метил)морфолин-3-ил) пропановая кислота

3. Заключения:

25 [00298] Данные таблицы 2 показывают, что изомерные соединения, раскрытые в настоящем документе, показали мощное ингибиторное действие на ВГВ, когда стерическая конфигурация в 4 положениях является конфигурацией R, действия таких соединение намного лучше, чем у соответствующих рацемических соединений и изомерных соединений, стерическая конфигурация которых в 4 положениях является

30 конфигурацией S. После большого количества экспериментов авторы изобретения пришли к заключению, что изомерные соединения, раскрытые в настоящем документе, имеют неожиданную антивирусную активность, когда стерическая конфигурация в 4 положениях является конфигурацией R, и могут применяться в лечении различных видов нарушений, вызванных инфекцией ВГВ.

35 Пример 52

Количественное определение ПК исследуемых соединений у гончих

I. Способ количественного определения

Исследуемые соединения были введены собакам породы гончая через желудочный зонд дозировкой 2,5 мг/кг или 5 мг/кг, или внутривенной инъекцией дозировкой 1 мг/40 кг или 2 мг/кг. Образец крови из вены брали спустя 0,083; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8 и 24 часа после введения в антикоагуляционные трубки EDTA-K₂. Исследуемые соединение экстрагировали из образцов плазмы и хроматографировали на tandemном масс-спектрометре. Количественную оценку проводили мониторингом множественных реакций (ММР). Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью 45 программного обеспечения WinNonlin 6,3 с некомпартментной моделью.

II. Результаты пробы

ПК исследуемых соединений обнаруживали при помощи методов, описанных выше.

Результаты представлены в Таблице 3:

Таблица 3

П.	ПВ	Доза	T _{макс}	C _{макс}	t _{1/2}	AUC _{посл}	AUC _{бесср}	F	CL	V _{ss}
		мг/кг	ч	нг/мл	ч	ч*нг/мл	ч*нг/мл	%	мл/мин/кг	л/кг
5	Пример 2	ВВ	1	0,083	2050	5,71	8270	8700	Н/Д	1.93
		ПО	5	1,33	6330	5,1	47900	49600	114,1	Н/Д
10	Пример 9	ВВ	1	0,083	2570	6,59	10600	11300	Н/Д	1.51
		ПО	2.5	0,5	4360	4,62	24300	24800	87,91	Н/Д
15	Пример 10	ВВ	1	0,083	2430	5,16	9400	9710	Н/Д	1.74
		ПО	2.5	0,833	4560	4,57	27400	28000	115	Н/Д
20	Пример 11	ВВ	1	0,139	3400	4,99	10500	10900	Н/Д	1.59
		ПО	2.5	0,75	4310	4,92	23700	24400	89,66	Н/Д
25	Пример 12	ВВ	1	0,083	2230	6,2	7570	7970	Н/Д	2.12
		ПО	2.5	0,5	2660	9,07	15000	16800	84,48	Н/Д
30	Пример 13	ВВ	1	0,083	2920	5,08	11200	11600	Н/Д	1.49
		ПО	2.5	0,667	6410	5,29	32200	33300	105,6	Н/Д

Н/Д - не обнаружено; AUC_{посл} - AUC за 0-24 часа; AUC_{бесср} - AUC за 0 часов до бессрочного периода.

III. Заключения

[00299] После внутрижелудочного введения препаратов гончим, соединения Примера 2, Примера 9, Примера 10, Примера 11, Примера 12 и соединения Примера 13 были быстро поглощены, а время пиковой концентрации плазмы составило 1,33 часа, 0,5 часа, 0,833 часа, 0,75 часа 0,5 часа и 0,667 часа, соответственно. AUC_{посл} соединения Примера 2 составило 47900 ч*нг/мл, AUC_{посл} соединения Примера 9 составило 24300×2=48600 ч*нг/мл (в перерасчете на дозировку), AUC_{посл} соединения Примера 10 составило 27400×2=54000 ч*нг/мл (в перерасчете на дозировку), и AUC_{посл} соединения Примера 11 составило 23700×2=47400 ч*нг/мл (в перерасчете на дозировку), AUC_{посл} соединения Примера 12 составило 15000×2=30000 ч*нг/мл (в перерасчете на дозировку), AUC_{посл} соединения Примера 13 составило 32200×2=64400 ч*нг/мл (в перерасчете на дозировку). Соединения имеют лучшее время выдержки, и область под кривой является более крупной, что показывает, что соединения были поглощены гончими хорошо и стабильно. Значения F соединения Примера 2, Примера 9, Примера 10, Примера 11, Примера 12 и соединения Примера 13 составляли 114,1%, 87,91%, 115%, 89,66%, 84,48% и 105,6%, соответственно.

[00300] Данные об активности показали, что действие большинства соединений, раскрытых в настоящем документе, показало хорошую перспективу для действия против ВГВ.

Пример 57

Стабильность исследуемого соединения в микросоме печени у различных видов

1. Способ количественного определения

[00301] 30 μ л смеси холостого раствора и микросомы печени добавили на 96-луночный планшет, и 15 μ л буферного раствора исследуемого соединения добавили в каждую лунку. Затем подготовили два параллельных образца. После преинкубации в течение 10 минут при 37°C, 15 μ л раствора NADPH (8 мМ) добавили в соответствующий момент времени. Заключительная концентрация исследуемого соединения составила 1 μ М, концентрация микросомы печени составила 0,1 мг/мл, заключительная концентрация

NADPH составила 2 мМ. Инкубации длились в течение 0, 15, 30, 60 минут, соответственно, и затем 150 мл ацетонитрила (с внутренней меткой), добавили в смесь. После разбавления ацетонитрилом образцы центрифугировали в течение 5 минут на скорости 4000 об/мин. Всплывающую жидкость собрали для анализа LC-MS/MS.

5 2. Результаты представлены в Таблице 4

Таблица 4

Вид соединение	человек		собака		мышь		обезьяна	
	t _{1/2} (мин)	CL (мл/мин·кг)						
	верапамил	7,78	223,55	7,12	485,05	4,23	1291,69	1,96
верапамил	7,78	223,55	7,12	485,05	4,23	1291,69	1,96	1032,09
Пример 2	99,4	17,49	241,20	14,32	14,17	385,14	18,86	107,48
Пример 9	151,80	11,45	177,8	19,43	19,44	280,73	26,82	75,58
Пример 10	466,9	3,72	563,6	6,13	94,52	57,74	131,5	15,41
Пример 11	250,9	6,93	343,4	10,06	63,22	86,32	140,5	14,43
Пример 12	93,54	18,58	197	17,54	9,03	604,43	16,64	121,82
Пример 13	100,8	17,25	627,10	5,51	40,4	135,08	56,38	35,95

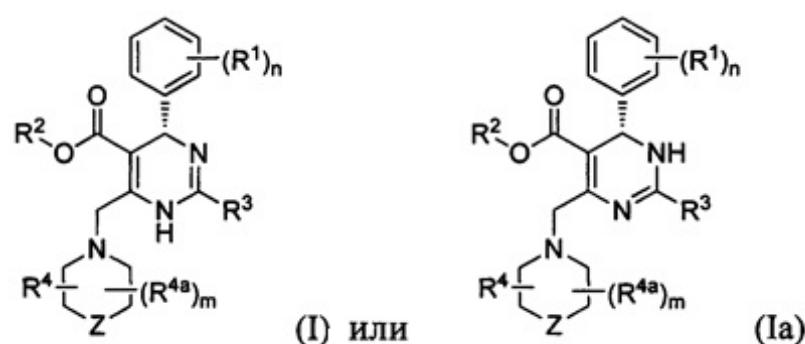
3. Заключение

20 [00302] Результаты, представленные в таблице 4, показывают, что t_{1/2} Примера 2, Примера 9, Примера 10, Примера 11, Примера 12 и Примера 13 в микросоме печени человека, собаки, мыши и обезьяны является длительным, CL является меньшим, что демонстрирует хорошую стабильность соединения, раскрытоого в настоящем документе.

25 [00303] Несмотря на то, что данное изобретение было представлено в виде подробного описания, в котором дано общее описание, примеры и количественные определения, специалисту в области очевидно, что могут быть внесены определенные изменения и модификации, не отступая от сущности изобретения, и поэтому все такие изменения и модификации находятся в рамках изобретения.

30 (57) Формула изобретения

1. Соединение по формуле (I) или (Ia) или фармацевтически приемлемая соль,



где каждый R¹ представляет собой независимо H, F, Cl или Br;

каждый R² является независимо метилом или этилом;

каждый R³ представляет собой независимо тиазолил;

каждый Z представляет собой независимо O;

каждый R⁴ представляет собой независимо -(CR⁵R^{5a})_t-C(=O)-OH;

каждый R^4 представляет собой независимо Н или метил;

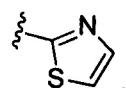
каждый R^5 и R^{5a} независимо представляет собой H или метил:

каждый p равняется независимо 1 или 2:

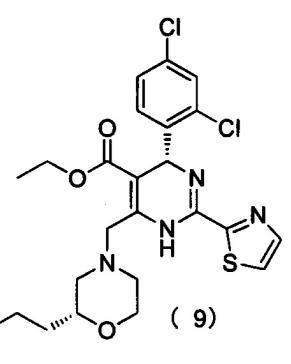
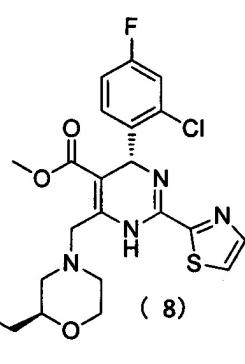
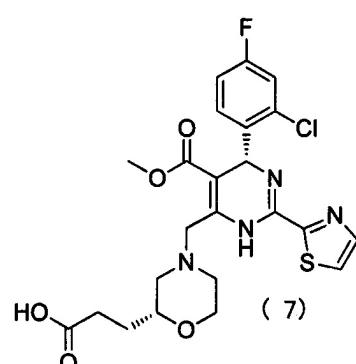
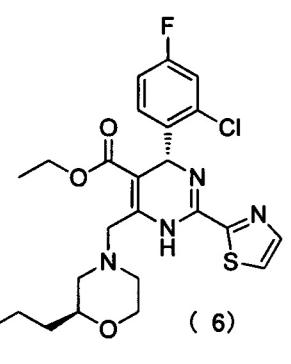
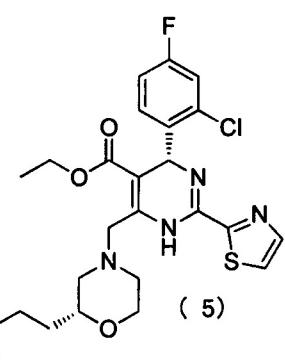
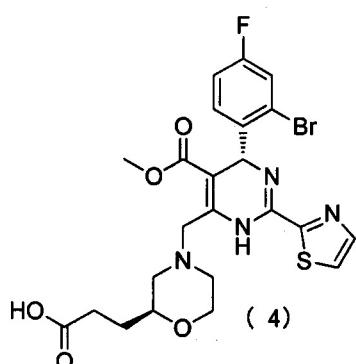
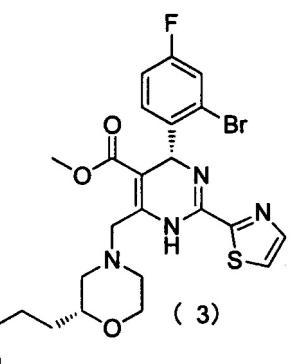
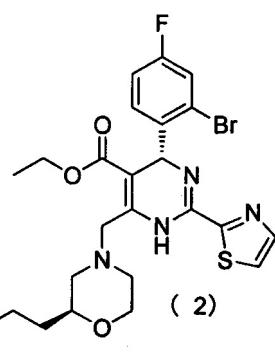
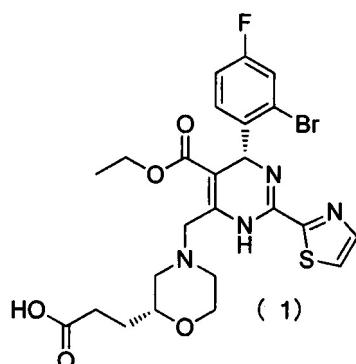
каждый t представляет собой независимо 0 или 1; и

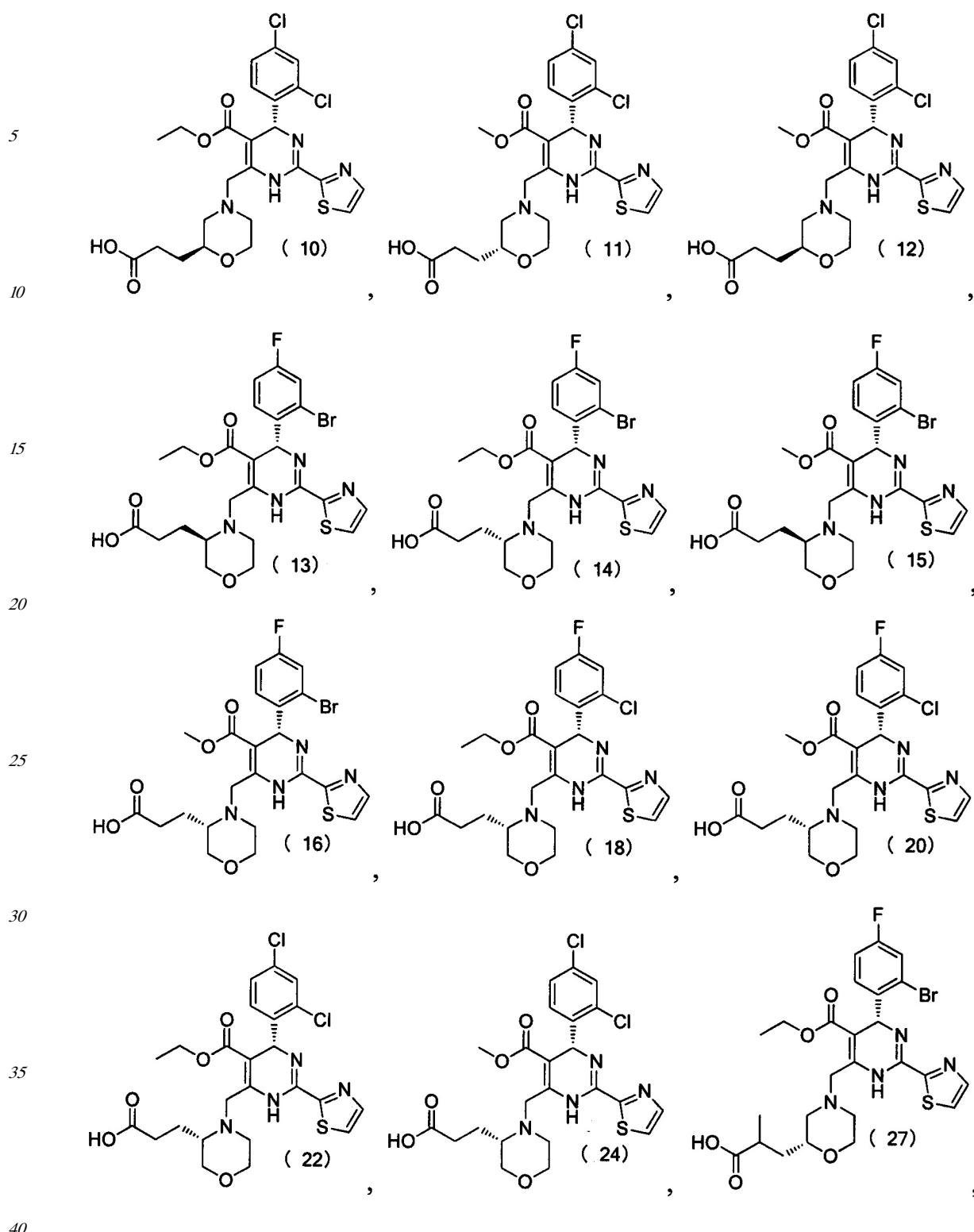
т равняется 2 или 4.

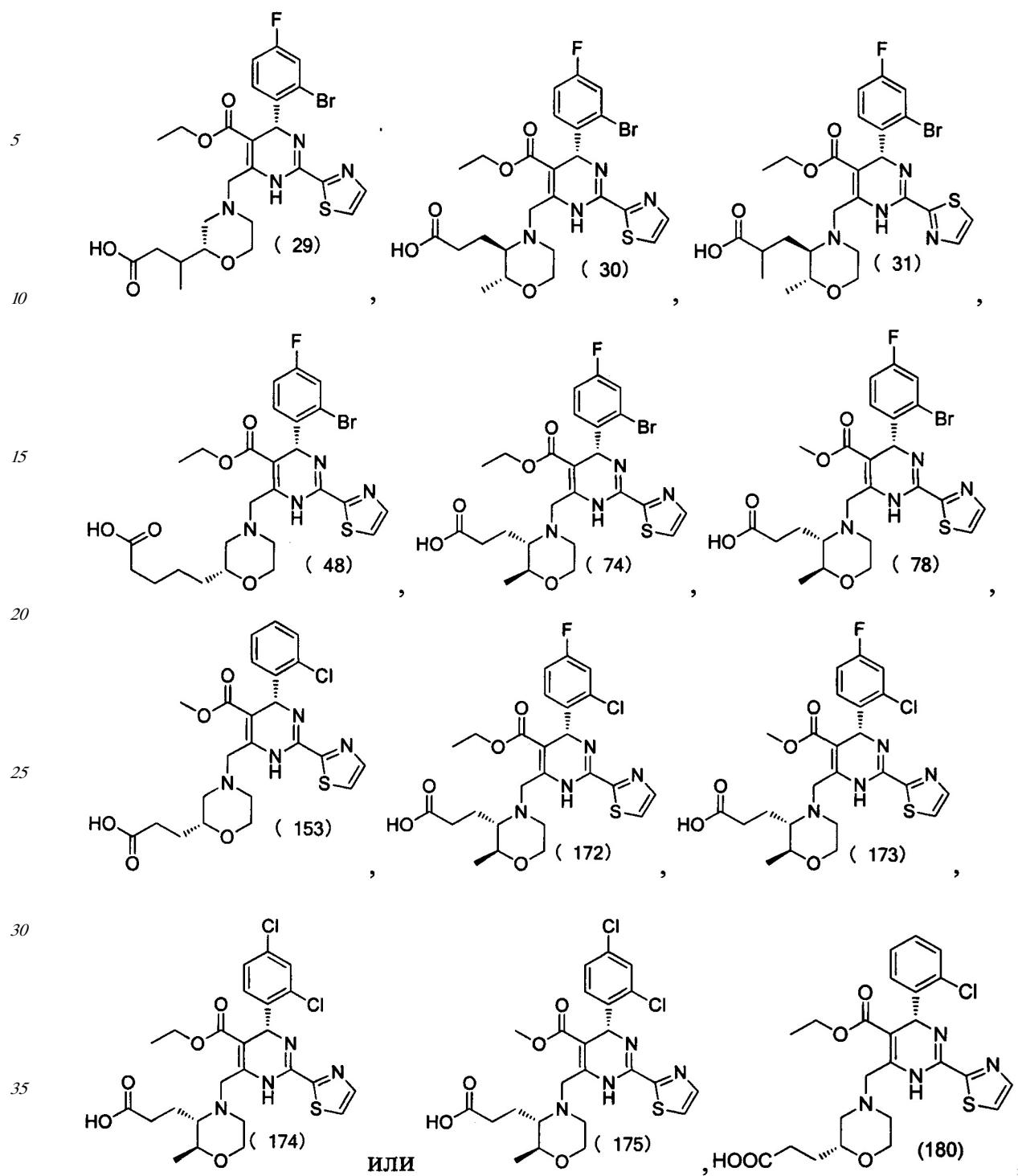
2. Соединение по п. 1, где R^3 является



3. Соединение по п. 1, имеющее одну из следующих структур:







или фармацевтически приемлемая соль.

4. Фармацевтическая композиция для создания анти-ВГВ препаратов, включающая соединение по любому из пп. 1-3 в эффективном количестве, включающая фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель, разжижитель, вспомогательное вещество, несущую среду или их комбинацию.