



(19) **UA** (11) **73 762** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 239/70, A 61K 31/495, A 61P 25/28, 9/10**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002097389, 13.02.2001

(24) Дата начала действия патента: 15.09.2005

(30) Приоритет: 16.02.2000 GB 0003636.8
19.01.2001 GB 0101437.2

(46) Дата публикации: 15.09.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP01/01515, 20010213

(72) Изобретатель:

Хикей Дирдре Мэри Бернадетта, IE,
Иф Роберт Джон, GB,
Леч Колин Эндрю, GB,
Пинто Иван Лео, GB,
Смит Стефен Аллан, GB,
Стенвей Стивен Джеймс, GB

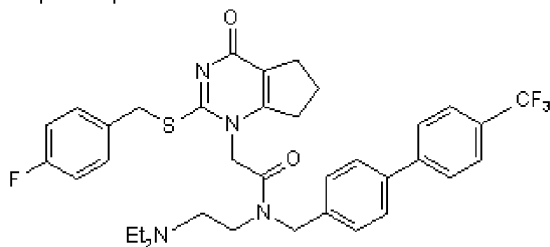
(73) Патентовладелец:

СМИТКЛАЙН БИЧАМ ПЛС, GB

(54) ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Пиримидиновые соединения формулы (I) являются ингибиторами фермента Lp-PLA₂ и могут быть использованы для лечения атеросклероза.



(I)

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 9, 15.09.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 762** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 239/70, A 61K 31/495,**
A 61P 25/28, 9/10

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002097389, 13.02.2001

(24) Effective date for property rights: 15.09.2005

(30) Priority: 16.02.2000 GB 0003636.8
19.01.2001 GB 0101437.2

(46) Publication date: 15.09.2005

(86) PCT application:
PCT/EP01/01515, 20010213

(72) Inventor:

Hickey Deirdre Mary Bernadetta, IE,
If Robert John, GB,
Leach Colin Andrew, GB,
Pinto Ivan Leo, GB,
Smith Stephen Allan, GB,
Stanway Steven James, GB

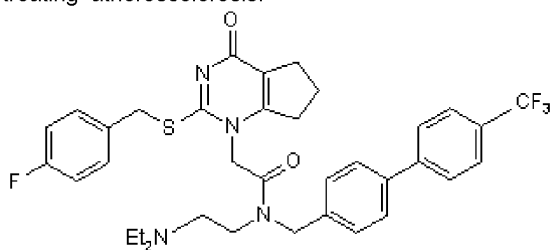
(73) Proprietor:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, GB

(54) **PIRIMIDINE COMPOUNDS, A METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF, A PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF**

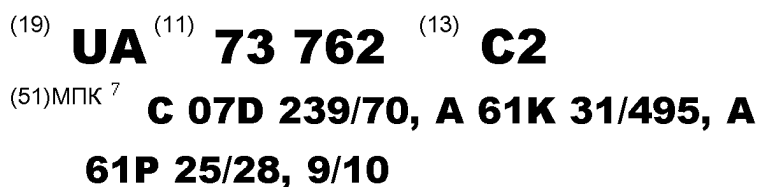
(57) Abstract:

Pyrimidone compounds of formula (I) are inhibitors of the enzyme Lp-PLA₂ and are of use in treating atherosclerosis.



(I)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 9, 15.09.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

СМІТКЛАЙН БІЧАМ ПЛС, GB

CCNCCN(Cc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(F)(F)F)C(=O)N3C(=O)N(CSc4ccc(F)cc4)C5=CC=CC=C53

-3-

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до деяких піримідинових сполук, до способів їх одержання, до проміжних сполук, що використовуються для їх одержання, до фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, і до їх використання в терапії, зокрема, для лікування атеросклерозу.

У WO 95/00649 (SmithKline, Beecham pic) описано фермент фосфоліпазу A_2 , а саме, асоційовану з ліпопротеїном фосфоліпазу A_2 (Lp-PLA₂), її послідовність, виділення і очищення, виділені нуклеїнові кислоти, що кодують цей фермент, і рекомбінантні клітини-хазяїна, трансформовані ДНК, що кодують вказаний фермент. Передбаченим терапевтичним застосуванням інгібіторів вказаного ферменту є лікування атеросклерозу, діабету, ревматоїдного артриту, інсульту, інфаркту міокарду, реперфузійних уражень, а також гострого і хронічного запалення. У наступній публікації тієї ж самої групи авторів також описано вказаний фермент [Tew D. et al, Arterioscler Thromb Vas Biol. 1996: 16; 591-9], де він позначається LDL-PLA₂. У більш пізній патентній заявці (WO 95/09921, Icos Corporation) і в родинних публікаціях в Nature [Tjoelker et al., vol.374, 6 April 1995, 549] описано фермент PAF-AH, що має, в основному, таку ж послідовність, що і Lp-PLA₂, і передбачається, що він може бути використаний у якості терапевтичного білка для регуляції патологічних запальних процесів.

Було показано, що Lp-PLA₂ відповідальний за перетворення фосфотидилхоліну в лізофосфатидилхолін у процесі перетворення ліпопротеїну низької щільності (ЛНЩ) у його окислену форму. Відомо, що цей фермент гідролізує складний sn-2-ефір окисленого фосфотидилхоліну з утворенням лізофосфатидилхоліну й окисно-модифікованої жирної кислоти. Обидва продукти, що утворюються під дією Lp-PLA₂, є біологічно активними стосовно лізофосфатидилхоліну, компонента окисленого ЛНЩ, який, як відомо, є сильним хемоатрактантом для циркулюючих моноцитів. Очевидно, що самий лізофосфатидилхолін відіграє значну роль у розвитку атеросклерозу, оскільки він відповідальний за акумуляцію клітин артерій, навантажених складним ефіром холестерину. Тому, передбачається, що інгібування ферменту Lp-PLA₂ повинно призводити до припинення розвитку уражень, пов'язаних із накопиченням макрофагів (шляхом інгібування утворення лізофосфатидилхоліну й окислених вільних жирних кислот), а тому воно може бути використане для лікування атеросклерозу.

У нещодавно опублікованому дослідженні (WOSCOPS - Packard et al., N. Engl. J. Med. 343 (2000) 1148-1155) було показано, що рівень ферменту Lp-PLA₂ є незалежним фактором ризику при ішемічній хворобі серця.

Також передбачається, що підвищене утримання лізофосфатидилхоліну в окисно-модифікованому ЛНЩ є відповідальним за ендотеліальну дисфункцію, що спостерігається в пацієнтів з атеросклерозом. Тому інгібітори Lp-PLA₂ можуть сприяти при лікуванні цього стану. Інгібітор Lp-PLA₂ може бути також використаний при інших патологічних станах, при яких спостерігається ендотеліальна дисфункція, включаючи діабет, гіпертензію, стенокардію і реперфузійні постішемічні ураження.

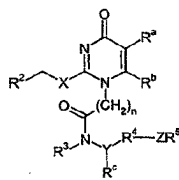
Крім того, інгібітори Lp-PLA₂ можуть також мати загальне застосування при будь-яких розладах, у яких беруть участь активовані моноцити, макрофаги або лімфоцити, оскільки всі клітини цих типів експресують Lp-PLA₂. Прикладами таких розладів є псоріаз.

Крім того, інгібітори Lp-PLA₂ можуть також мати загальне застосування при будь-яких розладах, обумовлених окислюванням ліпідів у сполученні з активністю Lp-PLA₂, при яких продукуються два небажаних продукти, лізофосфатидилхолін і окисно-модифіковані жирні кислоти. Такими станами є вищевказані стани, такі як, атеросклероз, діабет, ревматоїдний артрит, інсульт, інфаркт міокарда, реперфузійні ураження, а також гостре і хронічне запалення.

В патентних заявках WO 96/13484, WO 96/19451, WO 97/02242, WO 97/21675, WO 97/21676, WO 97/41098 і WO 97/41009 (SmithKline Beecham pic) описані, inter alia, різні серії 4-тіоніл/сульфініл/сульфонілазетидинових сполук, що є інгібіторами ферменту Lp-PLA₂. Ці сполуки являють собою необоротні ацилюючі інгібітори [Tew et al., Biochemistry, 37, 10087, 1998].

Був ідентифікований інший клас сполук, що є неацилюючими інгібіторами ферменту Lp-PLA₂. Таким чином, у WO 99/24420 (SmithKline Beecham pic) описано клас піримідинових сполук. У міжнародних патентних заявках WO 00/10980, WO 00/66566, WO 00/66567 і WO 00/68208 (SmithKline, Beecham pic, опублікованих пізніше дати пріоритету даної заявки) описані інші класи піримідинових сполук. Авторами даного винаходу було виявлено інший клас піримідинових сполук, які відрізняються по типу заміщення в 5- і 6-положенні піримідинового кільця, і які мають добру активність у якості інгібіторів ферменту Lp-PLA₂.

Відповідно до цього, даний винахід відноситься до сполук формули (I):



де: R^a являє собою водень, галоген, C₍₁₋₃₎алкіл, C₍₁₋₃₎алкоксі, гідрокси C₍₁₋₃₎алкіл, C₍₁₋₃₎алкілтію, C₍₁₋₃₎алкілсульфініл, аміно-C₍₁₋₃₎алкіл, моно- або ди-C₍₁₋₃₎алкіламіноC₍₁₋₃₎алкіл, C₍₁₋₃₎алкілкарбоніламіноC₍₁₋₃₎алкіл, C₍₁₋₃₎алкокси C₍₁₋₃₎алкілкарбоніламіноC₍₁₋₃₎алкіл, C₍₁₋₃₎алкілсульфоніламіноC₍₁₋₃₎алкіл, C₍₁₋₃₎алкіл-карбокси або C₍₁₋₃₎алкілкарбоксиC₍₁₋₃₎алкіл;

R^b являє собою водень, галоген, $C_{(1-3)}$ алкіл, або гідрокси $C_{(1-3)}$ алкіл, за умови, що R^a і R^b не є одночасно воднем; або

R^a і R^b разом являють собою $(CH_2)_n$, де n дорівнює 3 або 4, і взяті разом з атомами вуглецю піримідинового кільця, з якими вони зв'язані, утворюють конденсоване 5- або 6-членне карбоциклічне кільце; або

R^a і R^b , взяті разом з атомами вуглецю піримідинового кільця, з якими вони зв'язані, утворюють конденсоване бензо- або гетероарильне кільце, необов'язково заміщене 1, 2, 3 або 4 замісниками, що можуть бути однаковими або різними, і які вибрані з галогену, $C_{(1-4)}$ алкілу, ціано, $C_{(1-4)}$ -алкокси або $C_{(1-4)}$ алкілтіо або моно - перфтор- $C_{(1-4)}$ алкілу;

R^c являє собою водень або $C_{(1-3)}$ алкіл;

R^2 являє собою арильну або гетероарильну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, що можуть бути однаковими або різними, і які вибрані із $C_{(1-8)}$ алкілу (переважно, $C_{(1-6)}$ алкілу), $C_{(1-18)}$ алкокси (переважно, $C_{(1-6)}$ алкокси), $C_{(1-18)}$ алкілтіо (переважно, $C_{(1-6)}$ алкілтіо) арил $C_{(1-18)}$ алкокси (переважно, арил $C_{(1-6)}$ алкокси), гідрокси, галогену, CN, COR^6 , карбокси, $COOR^6$, NR^6COR^7 , $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , моно - перфтор- $C_{(1-4)}$ алкілу, моно - перфтор- $C_{(1-4)}$ алкоксиарилу і арил $C_{(1-4)}$ алкілу;

R^3 являє собою водень, $C_{(1-6)}$ алкіл, що може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з гідрокси, галогену, OR^6 , COR^6 , карбокси, $COOR^6$, $CONR^8R^9$, NR^8R^9 , NR^8COR^9 , моно- або дигідрокси ($C_{(1-6)}$ алкіл) аміно і N-гідрокси ($C_{(1-6)}$ алкіл)-N- $C_{(1-6)}$ алкіламіно, наприклад, 1-піперидино-етилу; або

R^3 являє собою Het- $C_{(0-4)}$ алкіл, де Het являє собою 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить атоми N і необов'язково O або S, зв'язані через кільцевий атом вуглецю, і де N може бути заміщений COR^6 , $COOR^6$, $CONR^8R^9$ або $C_{(1-6)}$ алкілом, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з гідрокси, галогену, OR^6 , COR^6 , карбокси, $COOR^6$, $CONR^8R^9$ або NR^8R^9 , наприклад, піперидин-4-іл, піролідин-3-іл;

R^4 являє собою арильне або гетероарильне кільце, необов'язково заміщене 1, 2, 3 або 4 замісниками, що можуть бути однаковими або різними, і які вибрані з $C_{(1-18)}$ -алкілу (переважно, $C_{(1-6)}$ алкілу), $C_{(1-18)}$ алкокси (переважно, $C_{(1-6)}$ алкокси), $C_{(1-18)}$ алкілтіо (переважно, $C_{(1-6)}$ -алкілтіо), арил $C_{(1-18)}$ алкокси (переважно, арил $C_{(1-6)}$ алкокси), гідрокси, галогену, CN, COR^6 , карбокси, $COOR^6$, NR^6OR^7 , $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , моно - перфтор- $C_{(1-4)}$ алкілу і моно - перфтор- $C_{(1-4)}$ алкокси;

R^5 являє собою арильне або гетероарильне кільце, необов'язково заміщене 1, 2, 3 або 4 замісниками, що можуть бути однаковими або різними, і які вибрані із $C_{(1-18)}$ -алкілу (переважно, $C_{(1-6)}$ алкілу), $C_{(1-18)}$ алкокси (переважно, $C_{(1-6)}$ алкокси), $C_{(1-18)}$ алкілтіо (переважно, $C_{(1-6)}$ алкілтіо), арил $C_{(1-18)}$ алкокси (переважно, арил $C_{(1-6)}$ алкокси), гідрокси, галогену, CN, COR^6 , карбокси, $COOR^6$, $CONR^8R^9$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , моно - перфтор- $C_{(1-4)}$ алкілу і моно - перфтор- $C_{(1-4)}$ алкокси;

R^6 і R^7 незалежно являють собою водень або $C_{(1-20)}$ алкіл, наприклад, $C_{(1-4)}$ алкіл (наприклад, метил або етил);

R^8 і R^9 можуть бути однаковими або різними і кожний з них вибрано із водню, $C_{(1-12)}$ алкілу (переважно, $C_{(1-6)}$ алкілу) або

R^8 і R^9 , взяті разом з атомом азоту, з якими вони зв'язані, утворюють 5-7-членне кільце, що необов'язково містить один або декілька додаткових гетероатомів, вибраних із кисню, азоту і сірки і необов'язково заміщених одним або двома замісниками, вибраними з гідрокси; оксо; $C_{(1-4)}$ алкілу; $C_{(1-4)}$ алкілCO; арилу, наприклад, фенілу; або аралкілу, наприклад, бензилу, наприклад, морфоліну або піперазіна; або

R^8 і R^9 можуть бути однаковими або різними, і кожний з них вибрано з CH_2R^{10} , $CHR^{11}CO_2H$ або його солі, де

R^{10} являє собою $COOH$ або його сіль, $COOR^{12}$, $CONR^6R^7$, CN, CH_2OH або CH_2OR^6 ;

R^{11} являє собою бічний ланцюг амінокислоти, такий як CH_2OH -ланцюг серину;

R^{12} являє собою $C_{(1-4)}$ алкіл або фармацевтично прийнятну in vitro-гідролізуючу складноефірну групу; n дорівнює цілому числу від 1 до 4, переважно, 1 або 3, а більш переважно, 1;

X являє собою O або S;

Y являє собою $(CH_2)_p(O)_q$, де p дорівнює 1, 2 або 3, а q дорівнює 0, або p дорівнює 2 або 3, а q дорівнює 1; і

Z являє собою O або зв'язок.

Характерними прикладами R^a є хлор, бром, метил, етил, н-пропіл, метокси, гідроксиметил, гідроксиетил, метилтіо, метилсульфініл, аміноетил, диметиламінометил, ацетиламіноетил, 2-(метоксиацетамідо) етил, мезиламіноетил, етилкарбокси, метан-сульфонамідоетил, (метоксиацетамідо)етил і ізопропілкарбоксиметил.

Характерними прикладами R^b є водень і метил.

Характерними прикладами R^a і R^b , що утворюють разом з атомами вуглецю піримідинового кільця, з якими вони зв'язані, конденсоване бензо- або гетероарильне кільце, є бензо (з утворенням хіназолінілового кільця), піридо і тієно, відповідно.

Переважно, R^a являє собою метил або етил, а R^b являє собою водень або метил, або R^a і R^b , взяті разом з атомами вуглецю піримідинового кільця, з якими вони зв'язані, утворюють конденсоване 5- або 6-членне карбоциклічне кільце. Більш переважно, R^a і R^b , взяті разом з атомами вуглецю піримідинового кільця, з якими вони зв'язані, утворюють конденсоване 5-членне карбоциклічне кільце.

Характерними прикладами R^c є водень і метил. R^c переважно, являє собою водень.

X переважно являє собою S.

Y переважно являє собою CH_2 .

U.A.	73762	C2
------	-------	----

5

10

25

11



45

50

55

60

пальмітинова, ітаконова, гліколева, п-амінобензойна, глютамінова, таурохолева, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, циклогексилсульфамова, фосфорна й азотна кислоти.

Слід зазначити, що в деяких випадках, даний винахід може включати карбоксигрупу в якості замісника. Такі як карбоксигрупи можуть бути використані для одержання солей, а зокрема, фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятними солями є солі, описані в роботі Berge, Bighley & Monkhouse, J. Pharm. Sci. , 1977, 66, 1-19. Переважними солями є солі лужних металів, такі як солі натрію і калію.

Термін "алкіл", що тут використовується, і аналогічні терміни, такі як "алкокси", означають усі ізомери з прямим або розгалуженим ланцюгом, їхніми характерними прикладами є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил і н-гексил.

Термін "арил", що тут використовується, якщо це не обговорено особливо, означає моно- або біциклічну ароматну кільцеву систему, що містить аж до 10 атомів вуглецю, наприклад, феніл або нафтил.

Термін "гетероарил", що тут використовується, означає моно- або біциклічну гетероароматичну кільцеву систему, що містить аж до чотирьох, а переважно, 1 або 2 гетероатомів, кожний із яких вибрано з кисню, азоту і сірки. Кожне кільце може мати від 4 до 7, а переважно, 5 або 6 кільцевих атомів. Біциклічна гетероароматична кільцева система може включати карбоциклічне кільце.

Терміни "галоген" і "галогено", що тут використовуються, означають фтор, хлор, бром і йод, і фторо, хлоро, бром і йодно, відповідно.

Оскільки сполуки даного винаходу, а зокрема, сполуки формули (I), призначені для використання у фармацевтичних композиціях, то, очевидно, що кожну з них одержують, в основному, у чистій формі, наприклад, принаймні, з 50%-ною чистотою, більш переважно, принаймні, із 75%-чистотою, а найбільше переважно, принаймні, із 95%-чистотою (% по масі). Неочищені препарати сполук формули (I) можуть бути використані для одержання більш чистих форм, використовуваних у фармацевтичних композиціях. Хоча, чистота проміжних сполук даного винаходу має менш важливе значення, проте, цілком очевидно, що для сполук формули (I), кращою є, в основному, чиста форма. Якщо це можливо, то переважно, щоб сполуки даного винаходу були отримані в кристалічній формі.

Якщо деякі сполуки даного винаходу можна кристалізувати або перекристалізовувати з органічних розчинників, то в отриманому кристалічному продукті може бути присутнім розчинник кристалізації. Такі сольвати також входять в об'єм даного винаходу. Аналогічним чином, деякі сполуки даного винаходу можуть бути кристалізовані або перекристалізовані з розчинників, що містять воду. У таких випадках може утворюватися гідратна вода. У обсяг даного винаходу входять стехіометричні гідрати, а також сполуки, що містять різну кількість води, що можуть бути продуктовані в таких процесах, як ліофілізація. Крім того, різні стани кристалізації можуть призводити до утворення різних поліморфних форм кристалічних продуктів. В об'єм даного винаходу входять усі поліморфні форми сполук формули (I).

Сполуки даного винаходу являють собою інгібітори асоційованої з ліпопротеїном фосфоліпази A₂ (Lp-PLA₂) і передбачається, що вони можуть бути використані в терапії, а зокрема, для первинного і вторинного попередження гострих приступів ішемії, що викликаються, наприклад, атеросклерозом, включаючи атеросклероз периферійних судин і цереброваскулярний атеросклероз. В іншому своєму аспекті, даний винахід відноситься до сполук формули (I) для використання в терапії.

Сполуки формули (I) є інгібіторами продукування лізофосфатидилхоліну фосфоліпазою Lp-PLA₂, а тому вони можуть також мати загальне застосування при будь-яких станах, що викликають ендотеліальну дисфункцію, наприклад, атеросклероз, діабет, гіпертензію, стенокардію і реперфузію. Крім того, сполуки формули (I) можуть мати загальне застосування при будь-яких станах, асоційованих з окислюванням ліпідів у сполученні з ферментативною активністю, якими, наприклад, крім атеросклерозу і діабету, можуть бути інші стани, такі як, ішемія, ревматоїдний артрит, інсульт, запальні захворювання головного мозку, такі як хвороба Альцгеймера, інфаркт міокарда, реперфузійні ураження, сепсис і гостре хронічне запалення.

Інші застосування зазначених сполук спрямовані на будь-які розлади, що пов'язані з накопиченням активованих моноцитів, макрофагів або лімфоцитів, оскільки всі клітини цих типів експресують Lp-PLA₂. Прикладами таких розладів є псоріаз.

Відповідно до іншого свого аспекту, даний винахід відноситься до способу лікування патологічного стану, асоційованого з активністю ферменту Lp-PLA₂, де вказаний спосіб передбачає лікування пацієнта, що потребує цього, терапевтично ефективною кількістю інгібітору даного ферменту. Вказаний патологічний стан може бути асоційований з підвищенням накопиченням моноцитів, макрофагів або лімфоцитів; з утворенням лізофосфатидилхоліну й окислених вільних жирних кислот; з окислюванням ліпідів у сполученні з активністю Lp-PLA₂, або з ендотеліальною дисфункцією.

Сполуки даного винаходу можуть бути також використані для лікування вищезгаданих патологічних станів у комбінації з гіполіподемічним засобом, протиатеросклеротичним засобом, антидіабетичним засобом, засобом проти стенокардії, протизапальним засобом або гіпотензивним засобом, або засобом для зниження рівня Lp(a). Прикладами вищевказаних засобів є інгібітори синтезу холестерину, такі як статини, антиоксиданти, такі як пробукол, засоби, що підвищують чутливість до інсуліну, антагоністи кальцієвих каналів і протизапальні засоби, такі як НСПВС. Прикладами агентів, що сприяють зниженню рівня Lp(a), є амінофосфонати, описані в WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 і WO 98/28312 (Symphar SA SmithKline, Beecham).

Передбачається, що сполуки даного винаходу можуть бути використані в комбінації з агентами, що знижують рівні холестерину, наприклад, ті, що вводяться разом зі статином. Статини являють собою добре відомий клас агентів, що знижують рівень холестерину в крові (інгібітори HMG-CoA-редуктази), і такими агентами є

атовастатин, цимвастатин, правастатин, серивастатин, флувастатин, ловастатин і ZD 4522 (також що позначається S-4522, Astra Zeneca). Два агенти можуть прийматися одночасно або в різноманітний час відповідно до призначення лікаря.

Було виявлено, що, в основному, невелика кількість пацієнтів (прибл. 30%) із підвищеними рівнями холестерину не відповідають на лікування статинами. Тому, інше застосування сполук даного винаходу передбачає введення цих сполук пацієнту, несприйнятливому до лікування статинами.

Іншою переважною комплексною терапією є використання сполук даного винаходу й антидіабетичного засобу або засобу, що підвищує сприйнятливість до інсуліну, оскільки ішемічна хвороба серця є смертельною для більшості діабетиків. Із сполук цього класу, переважними для використання разом з сполуками даного винаходу, є активатори PPAR-рама, наприклад, G1262570 (Glaxo Wellcome) і сполуки класу глітазонів, такі як розиглітазон (Avandia, SmithKline Beecham), троглітазон і піоглітазон.

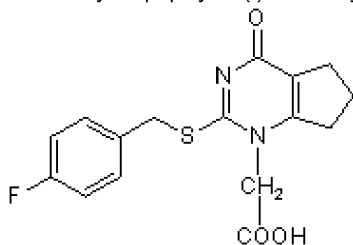
Переважними показаннями є первинне і вторинне попередження гострих приступів ішемії, викликаних, наприклад, атеросклерозом, включаючи атеросклероз периферичних судин і цереброваскулярний атеросклероз; додаткові лікувальні заходи щодо попередження рестенозу й уповільненню прогресування діабетичної/гіпертензивної ниркової недостатності.

При терапевтичному використанні, сполуки даного винаходу звичайно вводять у виді стандартної фармацевтичної композиції. Тому, в іншому своєму аспекті, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятний носій.

Підходящими фармацевтичними композиціями є композиції, адаптовані для перорального або парентерального введення або для введення у вигляді супозиторіїв. Сполуки формули (I), що є активними при пероральному введенні, можуть бути приготовлені у вигляді рідин, наприклад, сиропів, суспензій або емульсій, таблеток, капсул і пастилок. Рідка композиція може, в основному, складатися із суспензії або розчину сполуки або фармацевтично прийнятної солі в підходящому рідкому носії(ях), наприклад, у етанолі, гліцерині, безводному розчиннику, наприклад, поліетиленгліколі, маслах або у воді з агентом, що суспендує, консервантом, віддушиною або барвником. Композиція у формі таблетки може бути отримана з використанням будь-якого підходящого фармацевтичного носія(ів), звичайно використовуюваного для одержання твердих композицій. Прикладами таких носіїв є стеарат магнію, крохмаль, лактоза, сахароза і целюлоза. Композиція у формі капсули може бути отримана із застосуванням стандартних процедур інкапсулювання. Так, наприклад, гранули, що містять активний інгредієнт, можуть бути приготовлені з використанням стандартних носіїв, після чого вони можуть бути включені у тверді желатинові капсули; альтернативно, дисперсія або суспензія може бути отримана з використанням будь-якого підходящого фармацевтичного носія (ів), наприклад, водяних камедій, целюлози, силікатів або масел, після чого зазначені дисперсії або суспензії вводять у м'які желатинові капсули. Типові парентеральні композиції складаються з розчину або суспензії сполуки формули (I) у стерильному водяному носії або в парентерально прийнятному маслі, наприклад, у поліетиленгліколі, у полівінілпіролідоні, лецитині, арахісовій олії або в кунжутній олії. Альтернативно, вказаний розчин може бути ліофілізований, а потім розведений підходящим розчинником безпосередньо перед введенням. Типові композиція-супозиторій містить сполуку формули (I), що є активним при введенні подібним способом, у сполученні зі сполучним агентом і/або замаслюючим агентом, таким як поліетиленгліколь, желатинів або олія какао, або з іншими низькоплавкими рослинними або синтетичними восками або жирами.

Переважна композиція являє собою разову лікарську форму, таку як таблетка або капсула. Кожна уніфікована доза для перорального введення містить, переважно, від 1 до 500мг (а для парентерального введення, переважно, від 0,1 до 25мг) сполуки формули (I). Схема добового прийому лікарського засобу для дорослого пацієнта може передбачати, наприклад, введення пероральної дози від 1мг до 1000мг, переважно, від 1мг до 500мг, або, для внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового введення, ця доза складає від 0,1мг до 100мг, а переважно, від 0,1мг до 25мг сполуки формули (I), де, вказану сполуку вводять 1-4 рази в день. Вказані сполуки вводять у більшості безупинно протягом усього курсу лікування, наприклад, напротязі тижня або більше.

Сполука формули (I) може бути отримана за допомогою взаємодії сполуки (II):



де X, n, R^a, R^b і R² визначені вище, із сполукою формули (III)



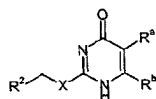
де R^c, R³, R⁴, R⁵, Y і Z визначені вище; в умовах утворення амідів.

Умови утворення амідів добре відомі спеціалістам, див. наприклад, Comprehensive Organic Synthesis 6, 382-399, і передбачають взаємодію кислотної сполуки формули (II) і амінової сполуки формули (III) в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, при кімнатній температурі, в присутності агента сполучення. Переважними

агентами сполучення є агенти, розроблені для використання в пептидній хімії, такі як гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміда ("EDC"), переважно в присутності добавки, такої як 1-гідроксибензотріазол, або гексафторфосфат О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-триметилуронію ("HATU"), переважно в присутності діізопропілетиламіну.

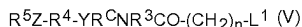
Сполуки формули (I) можуть бути також отримані іншими способами, що передбачають, наприклад:

(а) взаємодію сполук формули (IV):



(IV)

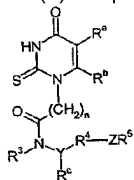
де X, R^a, R^b, і R² визначені вище, із сполукою формули (V) :



де n, R³, R⁴, R⁵, R^c, Y і Z визначені вище, а L¹ означає уходящу групу, таку як галоген, наприклад, бром, іод або трифлат;

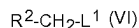
в присутності основи, такої як вторинний або третинний амін, наприклад, діізопропілетиламін, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан;

(b) якщо X являє собою S, взаємодію сполуки формули (VI):



(VI)

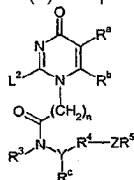
де n, R^a, R^b, R^c, R³, R⁴, R⁵, Y і Z визначені вище, із сполукою формули (VII):



де R² і L¹ визначені вище,

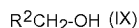
в присутності основи, такої як вторинний або третинний амін, наприклад, діізопропілетиламін, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан; або

(c) якщо X являє собою O, взаємодію сполуки формули (VIII):



(VIII)

де n, R^a, R^b, R^c, R³, R⁴, R⁵, Y і Z визначені вище, а L² означає уходящу групу, таку як галоген або алкілтіо, наприклад, метилтіо, із сполукою формули (IX):



де R² визначено вище,

в присутності основи, такої як 4-диметиламінопіридин, в інертному розчиннику, такому як піридин.

Слід зазначити, що спочатку отримана сполука формули (I) може бути перетворена в іншу сполуку формули (1) шляхом модифікації функціональної групи методами добре відомим спеціалістам, наприклад, шляхом перетворення сполук формули (I), де R^a являє собою аміноалкіл, у сполуку формули (I), де R^a являє собою алкілкарбоніламіноалкіл, за допомогою взаємодії з ацилюючим агентом, таким як, наприклад, оцтовий ангідрид.

Сполуки формул (II), (IV), (VI) і (VIII) для використання у вищевказаних способах, можуть бути отримані методами, проілюстрованими на нижченаведеній схемі I:

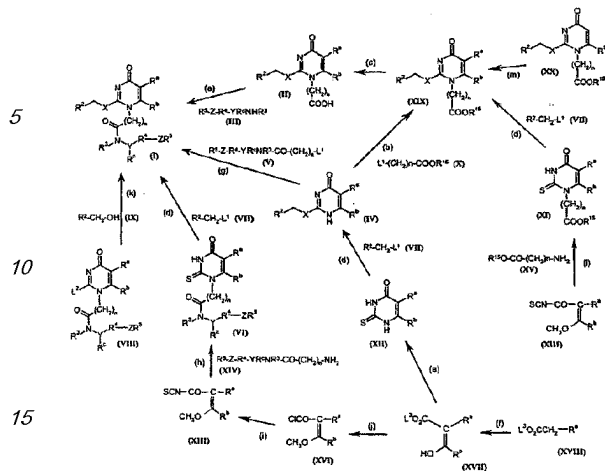


Схема I

де L^3 являє собою $C_{(1-6)}$ алкільну групу, наприклад, метил;

R^{15} являє собою $C_{(1-6)}$ алкільну групу, наприклад, етил або трет-бутил і $L^1, L^2, R^a, R^b, R^c, R^2, R^3, R^4, R^5, n, X, Y$ і Z визначені вище.

Пояснення до схеми I:

Умови утворення амідів для стадії (а), добре відомі спеціалістам. Переважно, кислоту формули (II) піддають взаємодії з аміном формули (III) в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, при кімнатній температурі і в присутності агента сполучення, такого як гексафторфосфат 0-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію і діізопропілетиламін або гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід в присутності 1-гідроксибензотріазолу.

Умови алкілювання для стадії (b) включають реакцію в присутності основи, такої як вторинний або третинний амін, наприклад, ди-ізопропіл етил амін, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан.

Умови для стадії (c) включають гідроліз, наприклад, із використанням водяного гідроксиду натрію в розчиннику, такому як діоксан, або, якщо R^{15} являє собою трет-бутил, то ця стадія передбачає деалкілювання кислотою, такою як трифтороцтова кислота в розчиннику, такому як дихлорметан.

Умови для стадії (d) включають умови утворення тіоефіру. Реакцію переважно здійснюють в присутності основи, такої як етоксид натрію або карбонат калію, а переважно, у розчиннику, такому як етанол, диметилформамід або ацетон, або в присутності вторинної або третинної амінової основи, такої як діізопропілетиламін, у розчиннику, такому як дихлорметан.

У стадії (e), сполуку формули (XVII) піддають взаємодії з тіосечовиною у присутності етоксиду натрію (переважно, утвореного in situ з натрію і етанолу).

У стадії (f), сполуку формули (XVIII) піддають взаємодії з етилформіатом в присутності основи, такої як гідрид натрію або ізопропоксид калію.

У стадії (g), сполуку формули (IV) піддають взаємодії зі сполукою формули (V) в присутності основи, такої як вторинний або третинний амін, наприклад, диізопропілетиламін, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан.

У стадії (h), сполуку формули (XIII) піддають взаємодії зі сполукою формули (XIV) у розчиннику, такому як диметилформамід з утворенням проміжної тіосечовини, яку потім опрацьовують основою, такою як метоксид натрію.

У стадії (i), сполуку формули (XVI) піддають взаємодії з тіодіанатом металу, наприклад, тіоціанатом калію, у розчиннику, такому як ацетонітрил.

У стадії (j), сполуку формули (XVII) піддають взаємодії з метилуючим агентом, таким як диметилсульфат, в присутності основи, такої як карбонат калію, із наступним гідролізом проміжного складного ефіру стандартним способом, наприклад, шляхом основного гідролізу з використанням гідроксиду натрію і з одержанням відповідної карбонової кислоти, що потім може бути перетворена в ацилхлорид, наприклад, шляхом обробки оксалілхлоридом.

У стадії (k) використовується каталізатор, такий як 4-диметиламінопіридин, і розчинник, такий як піридин.

У стадії (1), сполуку формули (XIII) піддають взаємодії зі сполукою формули (XV) у розчиннику, такому як диметилформамід з утворенням проміжної тіосечовини, яку потім обробляють основою, такою як метоксид натрію.

У стадії (m), сполуку формули (XX) перетворюють у сполуку формули (XIX), де R^a являє собою галоген, шляхом обробки N-галогенсукцинімідом, наприклад, N-хлорсукцинімідом або N-бромсукцинімідом, у розчиннику, такому як тетрагидрофуран.

Сполуки формул (II) і (IV), а зокрема, сполуки, де R^a і R^b , взяті разом з атомами вуглецю піримідинового кільця, із якими вони зв'язані, утворюють конденсоване п'ятичленне карбоциклічне кільце, є новими і входять в

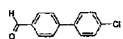
інший аспект даного винаходу.

Даний винахід проілюстрований нижченаведеними прикладами.

Приклади

- 5 Структура і чистота проміжних сполук і сполук, описаних у прикладах, були підтверджені ¹H-ЯМР-спектроскопією і (майже у усіх випадках) мас-спектроскопією, навіть у тих випадках, де ці дані точно незазначені.

Проміжна сполука A1 - 4-(4-хлорфеніл)бензальдегід



10

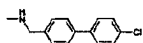
(а) Суміш 4-формілбензолборонової кислоти (2,50г, 2екв.), 4-хлорідбензолу (1,98г, 1екв.), тетракис(трифенілфосфін)-паладію (0) (0,50г, 0,05екв), водяного карбонату натрію (18мл, 2М розчин, 2екв.) і диметоксітану (50мл) перемішують при кип'ятінні із зворотнім холодильником в атмосфері аргону протягом ночі, а потім охолоджують і розбавляють етилацетатом. Суміш фільтрують, якщо це необхідно для видалення неорганічних залишків, а потім органічний шар послідовно промивають водяною лимонною кислотою і насиченим розчином солі, сушать і випарюють. Неочищений продукт очищують колоночною хроматографією (двоокис кремнію, 5% етилацетат в гексані); фракції продукту випарюють з одержанням білої твердої речовини (1,32г, 72%).

15

(b) суміш 4-хлорбензолборонової кислоти (19,4г, 1екв.), 4-бромбензальдегіду (22,9г, 1екв.), ацетату паладію (II) (1,4г, 0,05екв), водяного карбонату натрію (30,3г у 144мл розчину, 2екв.) і диметоксітану (500мл) перемішують при кип'ятінні із зворотнім холодильником в атмосфері аргону на протязі 2,5год, а потім випарюють до невеликого об'єму і розбавляють дихлорметаном. Обробку продовжують як описано в стадії (а) і одержують ідентичний продукт (25,2г, 94%). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,05 (1H, с), 7,96 (2H, д), 7,73 (2H, д), 7,57 (2H, д), 7,46 (2H, д); МС (AP⁺) для C₁₃H₉³⁵ClO: знайдено (M+1)=217; обчислено 216.

20

Проміжна сполука A2 - N-метил-4-(4-хлорфеніл)бензиламін

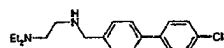


25

Суміш проміжної сполуки A1 (3,5г, 1екв.), метиламіну (32,3мл 2М розчину в ТГФ, 4екв.) і безводного сульфату магнію (4,47г, 2екв.) перемішують при кімнатній температурі протягом 16год, а потім фільтрують, тверду речовину старанно промивають етилацетатом і об'єднані фільтрати випарюють з одержанням білої твердої речовини (3,7г). Отриману імінову проміжну сполуку суспендують в етанолі (100мл), охолоджують на льоду і порціями додають борогідрид натрію (0,61г, 1екв.). Потім льодяну баню видаляють і суміш перемішують протягом 45 хвилин при кімнатній температурі, а потім протягом 1год при 50°C. Розчинник видаляють у вакуумі, до залишку додають воду, і продукт екстрагують дихлорметаном. Після сушки і випарювання розчинника одержують білу тверду речовину (3,56г). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,51 (4H, д), 7,40 (4H, д), 3,79 (2H, с), 2,48 (3H, с); МС (APCI⁺) для C₁₄H₁₄³⁵ClN: обчислено 231, знайдено: (M+1)=232.

30

Проміжна сполука A3 – N-(2-діетиламіноетил)-4-(4-хлорфеніл)бензиламін

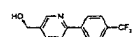


40

Суміш проміжної сполуки A1 (55,0г), N,N-діетилетилендіаміну (35,6мл), 4A молекулярного сита (37г) і дихлорметану (1100мл) піддають взаємодії при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 16год, періодично помішуючи. Тверду речовину відфільтровують і промивають дихлорметаном, а потім об'єднані фільтрати випарюють з одержанням жовтої піни (72,4г). Отриманий проміжний імін відновлюють борогідридом натрію (8,7г) в етанолі (850мл), як описано для проміжної сполуки A2, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (72,7г). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,70 (2H, т), 2,22 (6H, с), 2,33 (2H, т), 2,69 (2H, шир.м), 3,83 (2H, с), 7,37-7,43 (4H, м), 7,52-7,56 (4H, м).

45

Проміжна сполука A4 - 5-гідроксиметил-(4-трифторметил-феніл)піридин

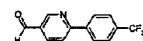


50

Розчин проміжної сполуки A20 (4,63г) у сухому дихлорметані (100мл) охолоджують до -78°C в атмосфері аргону, а потім, протягом 20 хвилин по краплям додають DIBAL-H (26,6мл, 1,5М розчин у толуолі). Перемішування продовжують протягом 40 хвилин при -78°C, а потім протягом 15 хвилин по краплях додають 2М соляну кислоту (52мл). Розчин повільно нагрівають до кімнатної температури, а потім органічний шар відокремлюють, промивають водою, сушать і випарюють. Після хроматографії (двоокис кремнію, етилацетат/гексан, 1:1) одержують продукт у вигляді білої твердої речовини (3,03г, 75%). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,85 (1H, т), 4,81 (2H, д), 7,75 (2H, м), 7,83 (1H, дд), 8,11 (1H, д), 8,72 (1H, м); МС (APCI⁺) для C₁₃H₁₀F₃NO: знайдено (M+1)=254; обчислено 253.

55

Проміжна сполука A5 - 5-форміл-2-(4-трифторметил-феніл)піридин



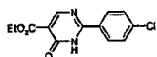
60

Активованій діоксид марганцю (3,19г) додають до розчину проміжної сполуки A4 (0,75г) у дихлорметані (50мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Тверді речовини відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням блідо-жовтої твердої речовини (0,57г). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,7 (2H, д), 7,96 (1H, д), 8,21 (2H, д), 8,27 (1H, дд), 9,17 (1H, д), 10,19 (1H, с); МС (APCI⁺) для C₁₃H₈F₃NO: знайдено (M+1)=252; обчислено

65

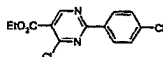
251.

Проміжна сполука А6 - Етил-2-(4-хлорфеніл)-4-оксопіримідин-5-карбоксилат



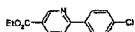
Етоксид натрію (11,12мл, 2екв.) у вигляді 21% мас/об розчину в етанолі по краплях додають до суспензії діетилетоксималоната (3,03мл, 1екв.) і гідрохлориду 4-хлорбензамідину (4,23г, 1екв.) в етанолі (30мл), а потім суміш кип'яють із зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Після охолодження, розчинник видаляють у вакуумі, і залишок розтирають з ефіром. Тверду речовину відфільтровують, а потім ресуспендують у воді і підкислюють до рН 2. Продукт відфільтровують, промивають водою і сушать; вихід 2,94 г. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,29 (3H, т), 4, 26 (2H, кв.), 7,65 (2H, м), 8,18 (2H, м), 8,65 (1H, с); МС (APCI-) для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$: знайдено: (М-1)=277/279; обчислено 278/280.

Проміжна сполука А7 - Етил-2-(4-хлорфеніл)-4-хлорпіримідин-5-карбоксилат



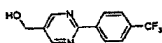
Оксалилхлорид (0,31мл, 2екв.) додають до проміжної сполуки А6 (0,49г) у дихлорметані (20мл) при охолодженні льодом, а потім суміш перемішують протягом 3 годин при нагріванні до кімнатної температури. Після випарювання летучих компонентів одержують продукт у вигляді білої твердої речовини (2,94г). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, т), 4,48 (2H, кв.), 7,50 (2H, м), 8,45 (2H, м), 9,17 (1H, с); МС (APCI+) для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: знайдено (М+1)=297; обчислено 296.

Проміжна сполука А8 - Етил-2-(4-хлорфеніл)піримідин-5-карбоксилат



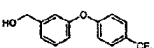
Суміш проміжної сполуки А7 (6,8г, 1екв), цинкового порошку (1,79г, 1,2екв), оцтової кислоти (1,57мл, 1,2екв) і ТГФ (100мл) перемішують при 60°C в атмосфері аргону протягом 18 годин, а потім додають додаткову порцію оцтової кислоти (1мл) і цинку (1,0г), і реакційну суміш перемішують ще 24 години. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок розчиняють у суміші дихлорметану і метанолу, а цинковий порошок, що не розчинився, видаляють шляхом фільтрації. Після випарювання розчинника, продукт кристалізують із етанолу, вихід 2,02г. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, т), 4, 46 (2H, кв), 7,48 (2H, м), 8,48 (2H, м), 9,30 (2H, с); МС (APCI+) для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$: знайдено:(М+1)=263; обчислено 262.

Проміжна сполука А9 - 5-гідроксиметил-2-(4-трифтор-метилфеніл)піримідин



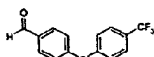
Проміжну сполуку А41 (0,96г) гідрують 10%-ним паладієм на вугіллі (96мг) у суміші триетиламіну (2мл) і етанолу (20мл) протягом 90 хвилин під тиском в 1 атмосферу. Каталізатор видаляють фільтрацією, розчинник випарюють і залишок розчиняють в етилацетаті і послідовно промивають водяним хлоридом амонію і водяним бікарбонатом натрію. Після сушки і випарювання одержують вказану в заголовку сполуку (0,77г). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,82 (2H, с), 7,75 (2H, м), 8,57 (2H, м), 8,85 (2H, с); МС (APCI+) для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: знайдено: (М+1)=255; обчислено 254.

Проміжна сполука А10 - 3-(4-трифторметилфеноксі)бензиловий спирт



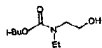
Суміш 4-хлорбензотрифториду (27,1г, 1,5екв.), 3-гідроксибензилового спирту (12, 4г, 1екв.), хлориду міді (I) (0,2г, 0, 02екв.), карбонату калію (8,3г, 0,6екв.), 8-хінолінола (0,29г, 0,02екв.) і 1,3-диметил-2-імідазолідинона (50мл) перемішують при 150°C протягом 3 днів в атмосфері аргону. Після охолодження, залишок виливають у воду і екстрагують етилацетатом. Після сушки і випарювання з наступною хроматографією (двоокис кремнію, дихлорметан) одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді світлої рідини (11,3г). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,88 (1H, Т), 4,69 (2H, д), 6,97 (1H, м), 7,04 (3H, м), 7,17 (1H, м), 7,36 (1H, м), 7,57 (2H, м); МС (APCI-) для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$: знайдено: (М-1)= 267; обчислено 268.

Проміжна сполука А11 - 4-(4-трифторметилфеноксі)-бензилальдегід



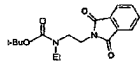
Суміш 4-(трифторметил)фенолу (4,86г, 1екв.), 4-фторбензальдегіду (3,22г, 1екв.), карбонату калію (4,15 г, 1екв.) і диметилформаміду (60мл) перемішують при 150°C протягом 3 годин, а потім виливають у льодову воду. Осад відфільтровують, промивають водою, а потім екстрагують гарячим етанолом. Нерозчинну тверду речовину видаляють фільтрацією, і фільтрат випарюють і очищають хроматографією на двоокисі кремнію. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,14 (4H, м), 7,66 (2H, м), 7,90 (2H, м), 9,97 (1H, с); МС (APCI+) для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$: знайдено: (М+1)=267; обчислено 266.

Проміжна сполука А12 - трет-бутил-(2-гідроксиетил)етил-карбамат



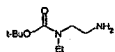
Ди-трет-бутилдикарбонат (15,5г, 1екв.) додають протягом 1 години до розчину 2-(етиламіно)етанолу (7,5г, 1екв.) у дихлорметані (30мл) при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, розчинник випарюють, і залишок піддають дистиляції (1150, 0,6мм. рт. ст.) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (13, 42г). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,11 (3H, т), 1,47 (9H, с), 3,27 (2H, кв), 3,38 (2H, т), 3,75 (2H, т).

Проміжна сполука A13 - трет-бутил-[(2-фталімідил)етил]-етилкарбамат



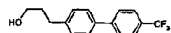
Діетилазодикарбонат (12,35г, 1екв.) по краплях додають до суміші проміжної сполуки A12 (13,42г, 1екв.), фталіміду (10,43г, 1екв.) і трифенілфосфіну (18,6г, 1екв.) у ТГФ (200мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарюють і додають діетиловий ефір. Розчин охолоджують до 0°C, і продукти, що не розчинилися, видаляють фільтрацією. Розчинник випарюють і залишок піддають колончатій хроматографії (двоокис кремнію, гексан/етилацетат, 9:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (17г). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,13 (3H, м), 1,29 (9H, с), 3,26 (2H, м), 3,48 (2H, м), 3,84 (2H, т), 7,71 (2H, м), 7,85 (2H, м).

Проміжна сполука A14 - трет-бутил-(2-аміноетил)етилкарбамат



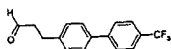
Моногідрат гідразину (5,2мл, 2екв.) додають до розчину проміжної сполуки A13 (17г, 1екв.) у етанолі (300мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Отриману тверду речовину відфільтровують і розчинник випарюють. Залишок розподіляють між діетиловим ефіром і гідроксидом натрію (1М, 150мл), органічну фазу сушать (K₂CO₃), і розчинник видаляють, у результаті чого одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (9,05г). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,10 (3H, т), 1,45 (9H, с), 2,65 (2H, кв.), 2,73 (2H, т), 3,23 (2H, м).

Проміжна сполука A15 - 3-(4-трифторметил-біфеніл-4-іл)-пропан-1-ол



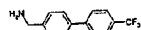
Боран у тетрагідрофурані (1,0М, 44,5мл, 2,5екв.) по краплях додають до розчину проміжної сполуки A23 (5,23г, 1екв.) у тетрагідрофурані (65мл) при 0°C. Розчин залишають нагріватися до кімнатної температури і продовжують розмішувати протягом 16 годин. Реакцію гасять додаванням води, і суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водяним розчином бікарбоната натрію, сушать (MgSO₄) і розчинник випарюють з одержанням залишку, який вводять у колонку для хроматографії (двоокис кремнію, дихлоретан) і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (4,31г). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,76 (2H, м), 2,67 (2H, т), 3,45 (2H, м), 7,32 (2H, д), 7,64 (2H, д), 7,78 (2H, д), 7,86 (2H, д).

Проміжна сполука A16 - 3-(4-трифторметил-біфеніл-4-іл)-пропіональдегід



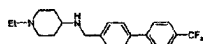
Диметилсульфоксид (2,36мл, 2,4екв.) по краплях додають до розчину оксалилхлориду (1,46мл, 1,1екв.) у дихлорметані (34мл) при -55°C, і розчин перемішують протягом 2 хвилин. Потім до цього розчину повільно при -55°C додають розчин проміжної сполуки A15 (4,28г, 1екв.) у дихлорметані (40мл), і отриманий розчин перемішують ще 10 хвилин, після чого додають триетиламін (9,7мл, 5екв.). Після перемішування ще 5 хвилин, реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури, а потім розбавляють водою. Органічну фазу відокремлюють, сушать (MgSO₄) і розчинник видаляють, у результаті чого одержують вказану в заголовку сполуку (3,48г). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,83 (2H, м), 3,02 (2H, т), 7,29 (2H, д), 7,51 (2H, д), 7,67 (4H, с), 9, 85 (1H, с), МС (APCI+) для C₁₆H₁₃F₃O: знайдено:(M+1)=279; обчислено 278.

Проміжна сполука A17 - C-(4'-трифторметил-біфеніл-4-іл)метиламін



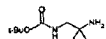
Розчин проміжної сполуки A13 (31г, 1екв.) у тетрагідрофурані (300мл) по краплях додають до розчину алюмогідриду літію (1,0М у тетрагідрофурані, 188мл, 1,5екв.) при кімнатній температурі і при перемішуванні. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин, після чого додають водяний хлорид амонію (200мл), а потім воду (200мл). Отриману суміш фільтрують через целіт, а потім екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать (MgSO₄), і розчинник видаляють з одержанням вказаної в заголовку сполуки (26,7г). ¹H-ЯМР (DMSO) δ: 3,89 (2H, с), 7,52 (2H, д), 7,73 (2H, д), 7, 82 (2H, д), 7, 98 (2H, д).

Проміжна сполука A18 - N-(1-етил-піперидин-4-іл)-(4'-трифторметилфеніл)бензиламін



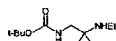
5 Розчин проміжної сполуки A17 (9,3г, 1екв.) і 1-етил-4-піперидон (5,0мл, 1,05екв.) у 1,2 дихлоретані (135мл) обробляють триацетоксиборогідридом натрію (11мг, 1,4екв.) і оцтовою кислотою (2,23 р, 1,05екв.) при кімнатній температурі, і суміш перемішують протягом 24 годин. Реакцію гасять додаванням гідроксиду натрію (2М, 125мл) і екстрагують діетиловим ефіром. Органічну фазу сушать ($MgSO_4$) і розчинник випарюють з одержанням залишку, що розтирають із гексаном, у результаті чого одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (8,2г). 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,06 (3H, т), 1,48 (3H, м), 2,01 (4H, м), 2,38 (2H, кв.), 2,55 (1H, м), 2,92 (2H, м), 3,88 (2H, с), 7,43 (2H, д), 7,59 (2H, д), 7,68 (4H, с).

Проміжна сполука A120 - Трет-бутил(2-аміно-2-метилпропіл)карбамат



15 Дитрет-бутилдикарбонат (6,58г, 1екв.) у тетрагідрофурані (100мл) по краплях додають до розчину 1,2-діаміно-2-метилпропана (8,8г, 3,3екв.) у тетрагідрофурані (100мл) при 0°C. Потім розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарюють і залишок розподіляють між водяним хлоридом натрію і етилацетатом. Органічну фазу сушать (K_2CO_3), і розчинник випарюють з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (5,45г). 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,09 (6H, с), 1,45 (9H, с), 3,00 (2H, д), МС (APCI+) для $C_9H_{20}N_2O_2$: знайдено: (M+1)=189; обчислено 188.

Проміжна сполука A121 - трет-Бутил(2-етиламіно-2-метилпропіл)карбамат



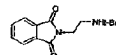
25 Проміжна сполука A120 (5,45г, 1екв.) іодетан (2,32мл, 1екв.) і карбонат калію (4г, 1екв.) у диметилформаміді (80мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарюють, і залишок розподіляють між дихлорметаном і водою. Органічний шар сушать (K_2CO_3), розчинник випарюють і залишок піддають хроматографії на колонці (двоокис кремнію, дихлорметан/метанол, 10:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневого масла (3,89г). 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,05 (6H, с), 1,08 (3H, т), 1,45 (9H, с), 2,54 (2H, кв.), 3,03 (2H, м). МС (APCI+) для $C_{11}H_{24}N_2O_2$: знайдено: (M+1)=217; обчислено 216.

Проміжна сполука A122 - Дигідрохлорид N2-етил-2-метилпропан-1,2-діаміна



35 Хлористий водень (4М у діоксані, 70мл) додають до розчину проміжної сполуки A121 (3,89г) у діоксані (100мл), і отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарюють, і залишок суспендують у діетиловому ефірі, після чого отриману тверду речовину відфільтровують, збирають, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (2,99г). 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ : 1,26 (3H, т), 1,39 (6H, с), 2,97 (2H, кв.), 3,19 (2H, с), МС (APCI+) для $C_6H_{16}N_2$: знайдено: (M+1)=117; обчислено 116.

Проміжна сполука A123 - 2-(2-трет-бутиламіноетил)-фталімід



40 Суміш 2-брометилфталіміду (20г, 2екв.), третбутиламіну (41мл, 1екв.) і карбонату калію (10,86г, 2екв.) у диметилформаміді (200мл) нагрівають до 50°C протягом 48 годин. Розчинник випарюють, і залишок розподіляють між дихлорметаном і водою. Органічну фазу сушать (K_2CO_3), і розчинник випарюють з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтогогарячої твердої речовини (18,93г). 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,05 (9H, с), 2,85 (2H, т), 3,77 (2H, т), 7,72 (2H, м), 7,85 (2H, м).

Проміжна сполука A124 - N-трет-бутилетан-1,2-діамін



50 Суміш проміжної сполуки A123 (4г, 1екв.) і гідрат гідразину (1,58мл, 2екв.) в етиловому спирті, денатурованому метиловим спиртом, (100мл) кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 16 годин. Тверду речовину відфільтровують і розчин використовують безпосередньо в послідуєчій стадії.

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки A1:

№	Попередники	Назва
A20	Метил-6-хлорнікотинат, 4-трифторметилбензолборонова кислота	Метил-6-(4-трифторметилфеніл)нікотинату
A21	4-бромбензальдегід, 4-трифторметил-бензолборонова кислота	4-(4-трифторметилфеніл)-бензальдегід
A22	4-бромацетофенон, 4-хлорбензолборонова кислота	4-ацетил-4'-хлорбіфеніл
A23	4-(трифторметил)бромбензол, 4-(2-карбо-ксиетил)фенілборонова кислота	3-(4-трифторметил-біфеніл-4-іл)пропіонова кислота
A24	2-(4-бромфенокі)етанол, 4-трифторметилбромбензолборонова кислота	2-(4-трифторметил-біфеніл-локі)-етанол
A130	4-бромбензонітрил, 4-трифторметилбром-бензолборонова кислота	4'-трифторметил-біфеніл-4 карбонітрил

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані методом, описаним для проміжної сполуки A2:

№	Попередник	Структура	Назва
A25	Пром.спол. A21		N-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-бензиламін
A26	Пром.спол. A5		N-метил-2-(4-трифторметил-феніл)-піриді-5-іл-метиламін

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для одержання проміжної сполуки A3:

№	Попередник	Структура	Назва
A30	Пром.спол. A21		N-(2-(діетиламіно)етил)-4-(4-трифторметилфеніл)бензиламін
A31	Пром.спол. A5		N-(2-(діетиламіно)етил)-2-(4-трифторметилфеніл)піриді-5-іметиламін
A32	Пром.спол. A50		N-(2-(діетиламіно)етил)-2-(4-хлорфеніл)піримід-5-іметиламін
A33	Пром.спол. A51		N-(2-(діетиламіно)етил)-2-(4-трифторметилфеніл)піримід-5-іметиламін
A34	Пром.спол. A21		N-(2-(1-піперидино)етил)-4-(4-трифторметилфеніл)бензиламін
A35	Пром.спол. A22		(±)-N-(2-(діетиламіно)етил)-1-(4-(4-хлорфеніл)феніл)етиламін
A36	Пром.спол. A54		N-(2-(діетиламіно)етил)-3-(4-трифторметилфеноксі)бензиламін
A37	Пром.спол. A11		N-(2-(діетиламіно)етил)-4-(4-трифторметилфеноксі)бензиламін
A38	Пром.спол. A14 Пром. спол. A21		трет-бутил-2-[4-(4-трифторметилфеніл)бензиламіно]-етил}етилкарбамат
A39	Пром.спол. A16		N-(2-(діетиламіно)етил)-3-(4-трифторметилфеніл)пропіламін
A140	Пром.спол. A55		N-(2-(діетиламіно)етил)-2-(4-трифторметилфеніл)-4-(4-трифторметилфеніл)бензиламін
A141	Пром.спол. A21 Пром. спол. A122		N-[(2-(діетиламіно)етил)пропіл]-4-(4-трифторметилфеніл)бензиламін
A142	Пром.спол. A21 Пром. спол. A124		N- трет-бутиламіноетил-4-(4-трифторметилфеніл)бензиламін

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки A4:

№	Попередник	Назва
A40	Пром.спол. A8	5-Гідроксиметил-2-(4-хлорфеніл)піримідин
A41	Пром.спол. A53	4-хлор-5-гідроксиметил-2-(4-трифтор-метилфеніл)піримідин

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки A5:

№	Попередник	Назва
A50	Пром.спол. A40	5-Форміл-2-(4-хлорфеніл)піримідин
A51	Пром.спол. A9	5-Форміл-2-(4-трифторметилфеніл)піримідин
A54	Пром.спол. A10	3-(4-трифторметилфеноксі)бензальдегід

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки A6:

№	Попередники	Назва
A52	Діетилтоксималонат, 4-трифторметилбензамідин, HCl	Етил-2-(4-трифторметилфеніл)-4-оксопіримідин-5-карбоксилат

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки A7:

№	Попередники	Назва
A53	Пром. спол. A52	Етил-2-(4-трифторметилфеніл)-4-хлорпіримідин-5-карбоксилат

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки A16:

№	Попередники	Назва
A55	Пром. спол. A24	(4-трифторметилбifenіл)-4-ілокси)ацетальдегід

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для одержання проміжної сполуки A18 із використанням проміжної сполуки A17 і відповідним чином заміщеного 1-алкіл-4-піперидона:

№	Назва
A60	N-(1-метилпіперидин-4-іл)-(4'-трифторметилфеніл)бензиламін
A61	N-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)-(4'-трифторметилфеніл)-бензиламін
A62	N-(1-(2-метоксиетил)піперидин-4-іл)-(4'-трифторметилфеніл)-бензиламін

Нижченаведені сполуки є комерційно доступними:

Проміжна сполука B1, 2-тіоурацил; проміжна сполука B2, 5-метил-2-тіоурацил; проміжна сполука B3, 5-етил-2-тіоурацил; проміжна сполука B4, 5-пропіл-2-тіоурацил; проміжна сполука B5, 5,6-диметил-2-тіоурацил;

Нижченаведені сполуки можуть бути отримані способами, описаними в літературі:

Проміжна сполука B6, 5-карбетокси-2-тіоурацил (J.Amer.Chem.Soc. 794, 64 (1942));

Проміжна сполука B7, 5,6-триметил-2-тіоурацил (J.Amer. Chem. Soc. 3108,81(1959));

Проміжна сполука B8, 5,6-тетраметил-2-тіоурацил (J.Org. Chem. 133, 18 (1953));

Проміжна сполука B9, 5-метокси-2-тіоурацил (J. Chem. Soc. 4590 (1960)).

Проміжна сполука B10 - 5-(2-гідроксиетил)-2-тіоурацил Розчин етилформиату (33,1мл, 2,1екв.) і γ -бутиролактону (15мл, 1екв.) в ефірі (400мл) по краплях, перемішуючи, додають до розчину трет-бутоксиду калію (52,5г, 2,4екв.) у тетрагідрофурані (400мл). Суміш залишають для нагрівання до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі, додають 2-пропанол (600мл) і тіосечовину (29,7г, 2екв), і суміш кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 5год. Після охолодження до кімнатної температури, осад відфільтровують, розчиняють у воді (500мл) і двічі промивають ефіром. Водяний розчин підкислюють до pH 5,5 додаванням оцтової кислоти й отриманий осад відфільтровують, старанно промивають водою і сушать у вакуумі; вихід 23,85г. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 2,36 (2H, т), 3,47 (2H, м), 4,57 (1H, м), 7,24 (1H, с), 12,2 і 12,4 (кожний 1H, шир.с); МС (APCI-) для $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: знайдено (M11)=171, обчислено 172.

Проміжна сполука B111 - Етил(2,4-діоксо-4H-бензо[d]-[1,3]оксазин-1-іл)ацетат



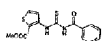
Ангідрид ізатонової кислоти (10 р, 1екв.) у диметилформаміді (30мл) по краплях додають до суспензії гідриду натрію (2,45г, 60% у мінеральному маслі, 1екв.) у диметилформаміді (70мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, а потім додають етилбромацетат (6,8мл, 1екв.) і отриману суміш перемішують протягом 16 годин. Розчинник випарюють, залишок суспендують у воді, і тверду речовину збирають. Вказану в заголовку сполуку одержують шляхом кристалізації з етилацетату (10,5г). ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, т), 4,27 (2H, кв.), 4,82 (2H, с), 6,96 (1H, д), 7,33 (1H, т), 7,74 (1H, дт), 8,19 (1H, дд).

Проміжна сполука B112 - Етил(4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідро-2H-хіназолін-1-іл)ацетат



Проміжна сполука B113 (2,64г, 1екв.) і тіосечовину (2,42г, 4екв.) у 1-метил-2-піролідіноні (40мл) нагрівають до 180°C протягом 2 годин. Після охолодження суміш оброблюють водою, і отриману тверду речовину збирають фільтрацією. Цю тверду речовину піддають колончатій хроматографії (двоокис кремнію, 2% метанол/дихлорметан) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,169г). ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, т), 4,21 (2H, кв.), 5,53 (2H, шир.с), 7,46 (1H, т), 7,53 (1H, д), 7,81 (1H, дт), 8,07 (1H, дд).

Проміжна сполука B114 - Метил (3-[3-(1-фенілметаноіл)-тіоуреїдо]тіофен-2-карбоксилат



Метил-3-аміно-2-тіофенкарбоксилат (30г, 1екв.) і бензоілізотіоціанат (46мл, 1,8екв.) в ацетоні (250мл) нагрівають до 65°C протягом 30 годин. Після охолодження, розчин концентрують і отриману тверду речовину відфільтровують і сушать (40,54г). ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 3,98 (3H, с), 7,54 (4H, м), 7,94 (2H, м), 8,81 (1H, д), 9,15 (1H, шир.с); МС (APCI+) для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: знайдено: (M+1)=321, обчислено 320.

Проміжна сполука B114 - 2-Тіоксо-2,3-дигідро-1H-тіено[3,2-d]піримідин-4-он



Гідроксид калію (13,83г, 2екв.) розчиняють в етанолі (1000мл), а потім, перемішуючи, виливають у проміжну сполуку B13 (40,54г, 1екв.). Суміш кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 1 години, і після охолодження одержують вказану в заголовку сполуку шляхом фільтрації (17,32г). ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 6,87 (1H, д), 7,77 (1H, д), 10,46 (2H, шир.с); МС (APCI-) для $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{OS}_2$: знайдено: (M-1)=183, обчислено 184.

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки B10:

№	Попередник	Назва
ВИ	Моноетилсукцинат	5-карбоксиметил-2-тіоурацил
B12	Етилетоксиацетат	5-етокси-2-тіоурацил
B13	Етил(метилтіо)ацетат	5-метилтіо-2-тіоурацил

Проміжна сполука B20 - 2-(4-фторбензилтіо)-5-метилпіримідин-4-он

Суміш проміжної сполуки B2 (9,45г, 1екв.), 4-фторбензилхлориду (7,96мл, 1екв.), карбонату калію (18,4г, 2екв.) і диметилформаміду (100мл) перемішують при 90°C в атмосфері аргону протягом 16 годин. ДМФ видаляють у вакуумі, додають воду, і продукт екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать і випарюють, після чого залишок розтирають із петролійним ефіром і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (8,76г). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,02 (3H, c), 4,38 (2H, c), 6,97 (2H, м), 7,35 (2H, м), 7,74 (1H, c); МС (APCI+) для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{OS}$: знайдено: (M+1)=251, обчислено 250.

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки B20:

№	Попередник	Назва
B21	Пром. спол. B1	2-(4-фторбензилтіо)піримідин-4-он
B22	Пром. спол. B3	2-(4-фторбензилтіо)-5-етилпіримідин-4-он
B23	Пром. спол. B4	2-(4-фторбензилтіо)-5-пропілпіримідин-4-он
B24	Пром. спол. B6	2-(4-фторбензилтіо)-5-етоксикарбоніл-піримідин-4-он
B25	Пром. спол. B10	2-(4-фторбензилтіо)-5-(2-гідроксиетил)-піримідин-4-он
B26	Пром. спол. B5	2-(4-фторбензилтіо)-5,6-диметилпіримідин-4-он
B27	Пром. спол. B7	2-(4-фторбензилтіо)-5,6-триметилпіримідин-4-он
B28	Пром. спол. B8	2-(4-фторбензилтіо)-5,6-тетраметилпіримідин-4-он
B29	Пром. спол. B9	2-(4-фторбензилтіо)-5-метоксипіримідин-4-он
B30	Пром. спол. B12	2-(4-фторбензилтіо)-5-етоксипіримідин-4-он
B31	Пром. спол. B13	2-(4-фторбензилтіо)-5-метилтіопіримідин-4-он
B132	Пром. спол. B114	2-(4-фторбензилтіо)-1H-тіено[3,2-d]-піримідин-4-он

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки B20, і з використанням відповідного бензилхлориду

№	Попередник	Назва
B133	Пром. спол. B7 2,3-дифторбензилхлорид	2-(2,3-дифторбензилтіо)-5,6-триметилпіримідин-4-он
B134	Пром. спол. B7 3,4-дифторбензилхлорид	2-(3,4-дифторбензилтіо)-5,6-триметилпіримідин-4-он
B135	Пром. спол. B7 2,3,4-трифторбензилхлорид	2-(2,3,4-трифторбензилтіо)-5,6-триметилпіримідин-4-он
B136	Пром. спол. B7 2-фторбензилхлорид	2-(2-фторбензилтіо)-5,6-триметилпіримідин-4-он

Проміжна сполука B37-2-(4-фторбензилтіо)-5-гідроксиметилпіримідин-4-он

Комплекс борана-тетрагідрофурану (143мл, 2,2екв, 1,ОМ у ТГФ) по краплях, в атмосфері аргону, додають, перемішуючи, до охолодженого розчину проміжної сполуки B24 (20г, 1екв.) у сухому ТГФ (700мл). Після перемішування протягом ще 30 хвилин при 0 °C, суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжують протягом ночі. Розчинник випарюють, додають, перемішуючи, 50% водяну оцтову кислоту (500мл), і суміш випарюють досуха. Залишок гідролізують гарячою водою (500мл) протягом 5 хвилин, а потім тверду речовину відфільтровують. Отриману тверду речовину і фільтрат екстрагують дихлорметаном, і органічні екстракти об'єднують і очищають хроматографією (двоокис кремнію, 2-8% метанол у дихлорметані). Фракції продукту випарюють і одержують білу тверду речовину (6,14г). $^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6) δ : 4,25 (2H, c), 4,39 (2H, c), 7,14 (2H, т), 7,45 (2H, м), 7,82 (1H, шир.с); МС (APCI+) для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: знайдено: (M+1)=267, обчислено 266.

Проміжна сполука B38 - 2-(4-фторбензилтіо)-5-ізопропоксикарбонілметилпіримідин-4-он

Суміш проміжної сполуки ВИ (2,60г, 1екв), 4-фторбензилброміду (1,74мл, 1екв.) і 2-пропанола (50мл) перемішують при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 3 годин, а потім концентрують у вакуумі з одержанням суспензії, і розбавляють ефіром. Тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром і сушать; вихід 2,87г; $^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6) δ : 1,17 (6H, д), 3,31 (2H, c), 4,40 (2H, c), 4,89 (1H, м), 7,14 (2H, т), 7,45 (2H, м), 7,84 (1H, c); МС (APCI+) для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: знайдено: (M+1)=325, обчислено 324.

Проміжна сполука B40-1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-метилпіримідин-4-он

Суміш проміжної сполуки B20 (6,30г, 1екв), трет-бутилїодацетату (6,1г, 1,2екв.), діізопропілетиламіну (5,27мл, 1,2екв.) і дихлорметану (100мл) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 16 годин, після чого розчин промивають водяним хлоридом амонію і водяним бікарбонатом натрію, сушать і випарюють. Після проведення хроматографії (двоокис кремнію, етилацетат + 0,5% об/об водяного аміаку) із наступною кристалізацією з етилацетату одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (3,36г); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, c), 2,01 (3H, д), 4,36 (2H, c), 4,51 (2H, c), 6,98 (3H, м), 7,36 (2H, м); МС (APCI+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: знайдено: (M+1)=365, обчислено 364.

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки B40:

№	Попередник	Назва
---	------------	-------

B41	Пром. спол. B21	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фторбензилтіо)піримідин-4-он
B42	Пром.спол. B22	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-етилпіримідин-4-он
B43	Пром. спол. B23	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-пропілпіримідин-4-он
B44	Пром. спол. B24	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-етоксикарбоніл-4-он
B45	Пром. спол. B38	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-ізопропоксикарбонілметилпіримідин-4-он
B46	Пром. спол. B37	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фтор-бензилтіо)-5-гідроксиметилпіримідин-4-он
B47	Пром. спол. B25	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фтор-бензилтіо)-5-(2-гідроксиетил)піримідин-4-он
B48	Пром. спол. B26	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фтор-бензилтіо)-5,6-диметилпіримідин-4-он
B49	Пром. спол. B27	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фтор-бензилтіо)-5,6-триметиленпіримідин-4-он
B50	Пром. спол. B28	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фтор-бензилтіо)-5,6-тетраметиленпіримідин-4-он
B51	Пром. спол. B29	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фтор-бензилтіо)-5-метоксипіримідин-4-он
B52	Пром. спол. B30	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фтор-бензилтіо)-5-етоксипіримідин-4-он
B53	Пром. спол. B31	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фтор-бензилтіо)-5-метилтіопіримідин-4-он
B154	Пром. спол. B133	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(2,3-дифтор-бензилтіо)-5,6-тетраметиленпіримідин-4-он
B155	Пром. спол. B134	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(3,4-дифтор-бензилтіо)-5,6-тетраметиленпіримідин-4-он
B156	Пром. спол. B135	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(2,3,4-трифторбензилтіо)-5,6-тетраметиленпіримідин-4-он
B157	Пром. спол. B136	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(2-фтор-бензилтіо)-5,6-тетраметиленпіримідин-4-он
B158	Пром. спол. B132	1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фтор-бензилтіо)-4-оксо-4Н-тієно[3,2-д]піримідин-1-он

57

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки B20:

№	Попередник	Назва
B159	Пром.спол. B112	Етил[2-(4-фторбензилтіо)-4-оксо-4Н-хіназолін-1-іл]ацетат

Проміжна сполука B56 - 1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-хлорпіримідин-4-он

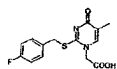
Суміш проміжної сполуки B41 (7,45г, 1екв.), N-хлорсукциниміду (2,84г, 1екв.) і чотирьоххлористого вуглеводу (150мл) перемішують при кип'ятінні із зворотнім холодильником в атмосфері аргону протягом 2 годин, а потім розчин випарюють. Після проведення хроматографії (двоокис кремнію, етилацетат), із наступним розтиранням з ефіром одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (4,45г); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, c), 4,40 (2H, c), 4,50 (2H, c), 6,99 (2H, м), 7,35 (2H, м), 7,40 (1H, c); МС (APCI+) для C₁₇H₁₈ClFN₂O₃S: знайдено: (M+1) =385/387, обчислено 384/386.

Проміжна сполука B57 - 1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-бромпіримідин-4-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують так само, як і проміжну сполуку B56, за винятком того, що замість N-хлорсукциниміду використовують N-бромсукцинимід; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, c), 4,40 (2H, c), 4,49 (2H, c), 6,99 (2H, м), 7,35 (2H, м), 7,53 (1H, c); МС (APCI+) для C₁₇H₁₈BrFN₂O₃S: знайдено: (M+1)=429/431, обчислено 428/430.

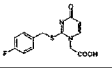
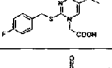
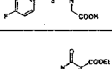
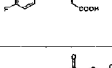
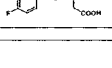
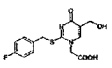
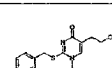
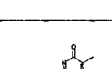
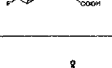
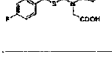
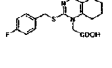
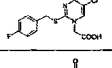
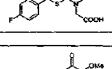
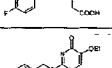
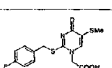
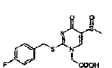
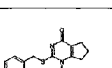
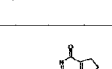
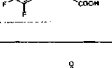
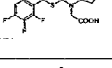
Проміжна сполука B58 - 1-(трет-бутоксикарбонілметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-метилсульфінілпіримідин-4-он
м-Хлорпербензойну кислоту (0,93г) додають до охолодженої льодом суспензії проміжної сполуки B53 (1,50г) у дихлорметані (20мл). Отриманий розчин залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом 30 хвилин, а потім промивають водяним бікарбонатом натрію. Після проведення хроматографії (двоокис кремнію, 3-8% метанол у етилацетаті) одержують зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,15г); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, c), 2,94 (3H, c), 4,51 (4H, м), 7,01 (2H, м), 7,37 (2H, м), 7,60 (1H, c); МС (APCI+) для C₁₈H₂₁FN₂O₄S₂: знайдено: (M+1)=413, обчислено 412.

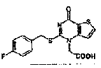
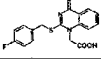
Проміжна сполука B60 - 1-(карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-метилпіримідин-4-он



Проміжну сполуку B40 (3,88г) додають до розчину трифтороцтової кислоти (10мл) у дихлорметані (20мл) в атмосфері аргону і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після випарювання розчинника і розтирання з ефіром одержують зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (3,04г). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 1,81 (3H, д), 4,42 (2H, c), 4,66 (2H, c), 7,14 (2H, м), 7,47 (2H, м), 7,63 (1H, м); МС (APCI+) для C₁₄H₁₃FN₂O₃S: знайдено: (M+1)=309, обчислено 308.

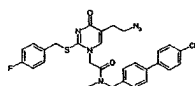
Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки B60:

№	Попередняки	Структура	Назва
B61	Пром. спол. B41		1-(Карбоксиметил)-(4-фторбензил-тіо)піримідин-4-он
B62	Пром. спол. B42		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-етилпіримідин-4-он
B63	Пром. спол. B43		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-пропілпіримідин-4-он
B64	Пром. спол. B44		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-етоксикарбонілпіримідин-4-он
B65	Пром. спол. B45		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-ізопропоксикарбоніл-
B66	Пром. спол. B46		метилпіри мідин-4-он 1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензил тіо)-5-гідроксиметил-піримідин-4-он
B67	Пром. спол. B47		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензил тіо)-5-(2-гідроксietил)-піримідин-4-он
B68	Пром. спол. B48		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5,6-диметилпіримідин-4-он
B69	Пром. спол. B49		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5,6-триметилпіримідин-4-он
B70	Пром. спол. B50		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5,6-тетраметил-піримідин-4-он
B71	Пром. спол. B56		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-хлорпіримідин-4-он
B72	Пром. спол. B57		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-бромпіримідин-4-он
B73	Пром. спол. B51		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-метоксипіримідин-4-он
B74	Пром. спол. B52		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-етоксипіримідин-4-он
B75	Пром. спол. B53		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-метилтіопіримідин-4-он
B76	Пром. спол. B58		1-(Карбоксиметил)-2-(4-фторбензилтіо)-5-метилсульфінілпіримідин-4-он
B177	Пром. спол. B154		1-(Карбоксиметил)-2-(2,3-дифторбензилтіо)-5,6-триметил-піримідин-4-он
B178	Пром. спол. B155		1-(Карбоксиметил)-2-(3,4-дифторбензилтіо)-5,6-триметил-піримідин-4-он
B179	Пром. спол. B156		1-(Карбоксиметил)-2-(2,3,4-трифтор-бензилтіо)-5,6-триметил-піримідин-4-он
B180	Пром. спол. B157		1-(Карбоксиметил)-2-(2-фторбензилтіо)-5, 6-триметилпіримідин-

			4-ОН
B181	Пром. спол.		[2-(4-фторбензилтіо)-4-оксо-4Н-тієно 3,2-д]піримідин-1-іл]оцтова кислота
B182	Пром. спол.		[2-(4-фторбензилтіо)-4-оксо-4Н-хіназолін-1-іл]оцтова кислота

Проміжна сполука

B80-1-(N-метил-N-(4-(4-хлорфеніл)-бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5-(2-азидоетил)-піримідин-4-ОН



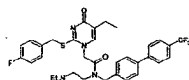
Суміш сполуки прикладу 39 (1,88г, 1екв.), метансульфонового ангідриду (0,713г, 1,2екв)/триетиламіну (0,665мл) і дихлорметану (20мл) перемішують при 0°C протягом 4 годин. Розчин промивають водою, сушать і випарюють з отриманням світлої піни (2,4г). Отримана речовина розчиняють у диметилформаміді (20мл), додають азид натрію (0,266г, 1,2екв.) і суміш перемішують в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарюють, залишок розподіляють між водою і дихлорметаном, і органічний шар сушать і випарюють. Після проведення хроматографії (двоокис кремнію, етилацетат) одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,66 (2H, м), 2,88 (3H, с), 3,60 (2H, м), 4,46-4,64 (6H, м), 6,84-7,50 (12H, м), 8,02 (1H, с); МС (APCI^+) для $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$: знайдено: (M+1)=577/579, обчислено 576/578.

Нижченаведені проміжні сполуки були отримані способом, описаним для проміжної сполуки B80:

№	Попередник
B81	Приклад 42

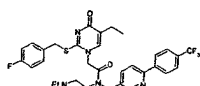
Назва
1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(4-(4-трифторметил-феніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5-(2-азидоетил)-піримідин-4-ОН

Приклад 1 -Бітарtrat
1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(4-(4-трифторметил-феніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5-етилпіримідин-4-она



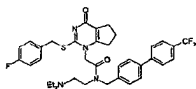
Суміш проміжної сполуки A30 (0,403г, 1екв.), проміжної сполуки B62 (0,371г, 1екв.), НАТУ (0,426г, 1,2екв.), діізопропілетиламіну (0,482мл, 2,4екв.) і дихлорметану (15мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім промивають водяним хлоридом амонію і водяним бікарбонатом натрію. Органічний шар сушать і випарюють і продукт очищають хроматографією (двоокис кремнію, 5% етанол у дихлорметані). Фракції продукту випарюють з одержанням білої піни (0,627г). Цю вільну основу (0,612г) розчиняють у метанолі (10мл), додають винну кислоту (0,14г) і суміш перемішують протягом 5 хвилин, а потім випарюють. Після розтирання з ефіром одержують бітартратну сіль у вигляді білої твердої речовини (0,622г). ^1H -ЯМР ($d_6\text{DMCO}$, са 1:1 суміш ротамерів) δ 0.96 (3H, м), 1.07 (6H, м), 2.27 (2H, м), 2.59 (2H, м), 2.84 (2H, м), 3.37/3.50 (4H, м), 4.26 (2H, с), 4.39/4.43 (2H, 2х, с), 4.64/4.72 (2H, 2х, с), 4.94/5.09 (2H, 2х, с), 7.11/7.14 (2H, 2х, м), 7.36-7.49 (5H, м), 7.63/7.72 ((2H, 2х, д), 7.84 (4H, м); МС (APCI^+) для $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: знайдено: (M+1)=655, обчислено 654.

Приклад 2-Бітарtrat
1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(2-(4-трифторметилфеніл)пірид-5-ілметил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5-етилпіримідин-4-она



Зазначену в заголовку сполуку одержують із проміжних сполук A31 і B62 способом, описаним у прикладі 1. ^1H -ЯМР-(d_6 ДМСО, са 2:1 суміш ротамерів) δ 0.93 (6H, м), 1.08 (3H, м), 2.27 (2H, м), 2.66 (4H, м), 3.39/3.45 (4H, м), 4.21 (2H, с), 4.39/4.42 (2H, 2х, с), 4.66/4.77 (2H, 2х, с), 4.97/5.10 (2H, 2х, с), 7.09/7.12 (2H, 2х, т), 7.42/7.49 (2H, 2х, т), 7.79/7.86 (4H, 2х, дц), 7.87 (2H, д); 7.97/8.06 (1H, 2х дд), 8.28 (2H, д), 8.62/8.71 (2H, 2х с); МС (APCI^+) для $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: знайдено: (M+1)=656, обчислено 655.

Приклад 3 (а)
1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(4-(4-трифторметил-феніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6-три метилепіримідин-4-он



Проміжна сполука В 69 (87,1г, 0,26 моль) суспендують у дихлорметані (2,9 літра). Потім додають гідрат 1-гідроксибензотріазолу (35,2г, 0,26 моль) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (99,7г, 0,52 моль) і суспензію перемішують 45 хвилин, протягом яких отримують розчин повністю розчинених речовин. Проміжна сполука А30 (91,2г, 0,26 моль) протягом 5 хвилин додають у вигляді розчину в дихлорметані (100мл), і отриманий розчин перемішують протягом 4 годин. Потім додають суміш "насичений розчин хлориду амонію: вода" (1:1, 1 літр), і розчин перемішують 10 хвилин. Органічну фазу відокремлюють і екстрагують сумішшю насиченого хлориду амонію - води (1:1, 1 літр) і одержують екстракти з рН 6. Органічну фазу відокремлюють і екстрагують водою (1 літр), що містить оцтову кислоту (10мл) з одержанням екстракту з рН 5. Дихлорметановий шар відокремлюють і екстрагують сумішшю "насичений розчин карбонату натрію : вода : насичений розчин солі" (1:3:0,2, 1 літр), рН 10,5, а потім сумішшю "насичений розчин солі : вода" (1:1, 1 літр). Коричневий розчин сушать над безводним сульфатом натрію в присутності знебарвлюючого вугілля (35г), фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі з одержанням темно-коричневої піни. Отриману піну розчиняють в ізопропілацетаті (100мл) і розчинник видаляють у вакуумі. Темно-коричневий смолистий залишок розчиняють у киплячому ізопропілацетаті (500мл), прохолоджують до кімнатної температури, осаджують і перемішують протягом ночі. Отримана тверда речовина світло-кремового кольору відфільтровують і промивають ізопропілацетатом (100мл). Отриману тверда речовину сушать шляхом вакуумної фільтрації у воронці зі спеченого скла протягом 1 години, а потім перекристалізують із ізопропілацетату (400мл). Після перемішування протягом ночі, що утворилася тверда речовина відфільтровують, промивають ізопропілацетатом (80мл) і сушать у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 110г, вихід 63,5% ^1H -ЯМР-(CDCl_3 , са 1.9:1 суміш ротамерів) δ 0.99 (6H, т), 2. 10 (2H, м), 2.50 (4H, кв.), 2.58 /2.62 (2H, 2х т) 2.70/2.82 (2H, 2х т), 2.86 (2H, т), 3.28/3.58 (2H, 2х, т), 4.45/4.52 (2H, 2х, с), 4.68/4.70 (2H, 2х, с), 4.93 (2H, с), 6.95 (2H, м), 7.31 (2H, д), 7.31/7.37 (2H, 2х, м), 7.48/7.52 (2H, д), 7.65 (2H, м), 7.72 (2H, м); МС (APCI+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 667; т.пл. 125°C (ДСК - асиметрична ендотерма).

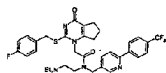
Приклад 3(b) - Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(4-(4-три-фторметилфеніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6-три метилепіримідин-4-она

Вказану в заголовку сполуку отримують із проміжної сполуки А30 і В69 способом, описаним у прикладі 1. ^1H -ЯМР-(d_6DMCO , са 1:1 суміш ротамерів) δ 0.92/0.99 (6H, 2х, т), 1.99 (2H, м), 2.54 (6H, м), 2.68/2.74 (4H, м), 3.36 (2H, м), 4.21 (2H, с), 4.37/4.44 (2H, 2х, с), 4.63/4.74 (2H, 2х, с), 4.89/5.13 (2H, 2х, с), 7.08/7.14 (2H, 2х, м), 7.36-7.50 (4H, м), 7.64/7.70 (2H, 2х, д), 7.83 (4H, м); МС (APCI+) для $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: знайдено: ($\text{M}+1$)=667, обчислено 666.

Приклад 3(c) - Гідрохлорид 1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(4-(4-трифтормети-леніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)-тіо-5,6-три метилепіримідин-4-она

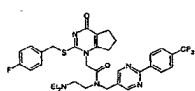
Вільна основа прикладу 3(a) (3,00г, 0,0045 моль) суспендують, перемішуючи, в ізопропанолі (30мл) і нагрівають до 45°C з одержанням світлого розчину. Потім розчин охолоджують до кімнатної температури і додають концентровану соляну кислоту (0,40мл, 0,045 моль). Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 35 хвилин, а потім прохолоджують до 0°C протягом 35 хвилин. Після цього суспензію фільтрують і промивають ізопропанолом (10мл), а потім гептаном (30мл), і сушать у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (3,00 р, 95%). ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1.38 (6H, т), 2. 08 (2H, м), 2.82 (2H, т), 2.99 (2H, т), 3.19 (4H, м), 3.35 (2H, м), 3.97 (2H, с), 4.42 (2H, с), 4.81 (2H, с), 4.99 (2H, с), 6.87 (2H, т), 7.26 (2H, т), 7.33 (2H, д), 7.41 (2H, д), 7.53 (2H, д), 7.71(2H,д), 11.91 (1H, с);

Приклад 4 - Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(2-(4-три-фторметилфеніл)пірид-5-ілметил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)ті о-5,6-триметилепіримідин-4-она



Вказану в заголовку сполуку одержують із проміжних сполук А31 і В69 способом, описаним у прикладі 1. ^1H -ЯМР-(d_6DMCO , са 3:1 суміш ротамерів) δ 0.92/0.98 (6H, т), 1.99 (2H, м), 2.53 (6H, м), 2.68/2.75 (4H, м), 3.41 (2H, м), 4.22 (2H, с), 4.37/4.42 (2H, 2х, с), 4.66/4.79 (2H, 2х, с), 4.93/5.13 (2H, 2х, с), 7.07/7.12 (2H, 2х, т), 7.39-7.47 (2H, 2х, т), 7.77/7.86 (1H, 2х, дд), 7.87 (2H, д), 7.98/8.05 (1H, 2х, дд), 8.28 (2H, д), 8.61/8.69 (1H, 2х, с); МС (APCI+) для $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{O}_2\text{S}$: знайдено: ($\text{M}+1$)=668, обчислено 667.

Приклад 5 - Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(2-(4-три-фторметилфеніл)піримід-5-ілметил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил) тіо-5,6-триметилепіримідин-4-она



Вказану в заголовку сполуку одержують із проміжних сполук А3 3 і В69 способом, описаним у прикладі

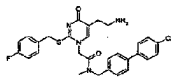
1. ¹H-ЯМР-(d₆DMCO, са 3:1 суміш ротамерів) δ 0.92/1.09 (6H, т), 1.96 (2H, м), 2.60 (6H, м), 2.75 (4H, м), 3.48 (2H, м), 4.23 (2H, с), 4.38/4.40 (2H, 2х, с), 4.65/4.81 (2H, 2х, с), 4.97/5.11 (2H, 2х, с), 7.07/7.10 (2H, 2х, т), 7.38-7.44 (2H, 2х, т), 7.91 (2H, д), 8.57 (2H, д), 8.84/8.93 (2H, 2х, с); МС (APCI+) для C₃₄H₃₆F₄N₆O₂S: знайдено: (M+1)=669, обчислено 668.

Приклад

6

Гідрохлорид

1-(1-метил-N-(2-(4-хлорфеніл)бензил)-амінокар-бонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5-(2-аміноетил)-піримідин-4-она

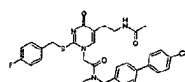


Розчин проміжної сполуки В80 (0,228г) в етанолі (20мл) гідрують при 10% паладія на вуглі (0,09г) при атмосферному тиску протягом 2 днів. Каталізатор відфільтровують, розчинник видаляють у вакуумі, і отриману олію очищають хроматографією (двоокис кремнію, 10% метаноловий розчин аміаку в дихлорметані). Вільну основу розчиняють у дихлорметані (5мл) і додають еквімолярну кількість хлористого водню в ефірі. Розчинник видаляють у вакуумі, і залишок розтирають з ефіром; вихід 0,132г. ¹H-ЯМР-(d₆DMCO, са 2:1 суміш ротамерів) δ 2.58 (2H, м), 2.87/2.99 (3H, 2х, с), 2.99 (2H, м), 4.40/4.45 (2H, 2х, с), 4.57/4.66 (2H, 2х, с), 4.97/5.00 (2H, 2х, с), 7.16 (2H, м), 7.33-7.38 (2H, 2х, д), 7.4-7.7 (9H, м), 8.07 (2H, бр м); МС (APCI+) для C₂₉H₂₈ClF₄N₆O₂S: знайдено: (M+1)=551/553, обчислено 550/552.

Приклад

7

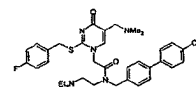
1-(N-метил-N-(2-(4-хлорфеніл)бензил)амінокарбоніл-метил)-2-(4-фторбензил)тіо-5-(2-ацетамідоетил)піримідин-4-он



Розчин сполуки приклада 6 (0,173г, 1екв.), оцтового ангідриду (0,033мл, 1,1екв.) і діізопропіламіну (0,066мл, 1,2екв.) в дихлорметані (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин промивають водяним хлоридом амонію і водяним бікарбонатом натрію, а потім органічний шар сушать і випарюють. Залишок розтирають з ефіром і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,156г). ¹H-ЯМР-CDCl₃, са 2:1 суміш ротамерів) δ 1.96 (3H, с), 2.64 (2H, м), 2.96 /3.10 (3H, 2х, с), 3.49 (2H, м), 4.46-4.64 (6H, м), 6.77 (2H, бр т), 6.97-7.16 (3H, м), 7.26-7.49 (10H, м); МС (APCI+) для C₃₁H₃₀ClFN₄O₃S: знайдено: (M+1) =593/595, обчислено 592/594.

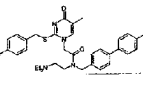
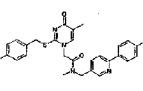
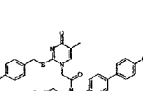
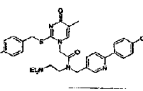
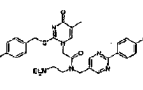
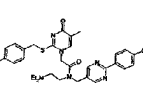
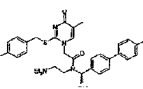
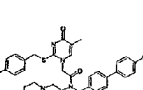
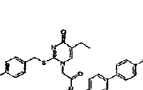
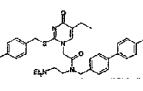
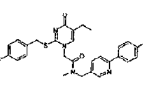
Приклад 8

-1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(2-(4-хлорфеніл)-бензил)аміно-арбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5-(диметиламіно)-метил)піримідин-4-он

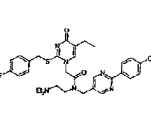
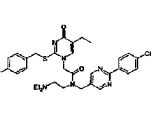
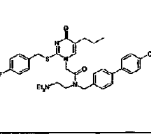
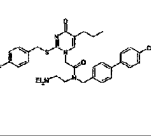
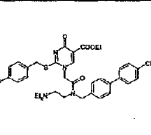
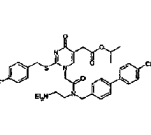
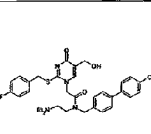
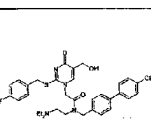
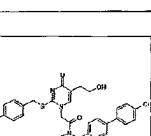
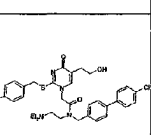
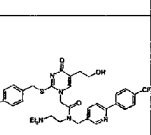
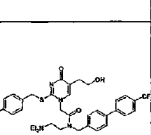


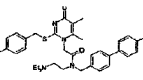
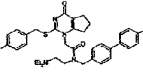
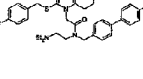
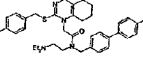
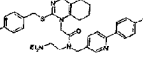
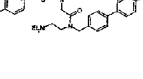
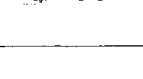
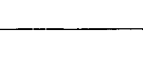
Метансульфоновий ангідрид (0,134г, 1/2екв.) додають до розчину сполуки приклада 37 (0,40г, 1екв.) і триетиламіну (0,124мл, 1,4екв.) у дихлорметані (5мл) при 0°C, а потім перемішують при цій температурі протягом 4 годин. Суміш промивають водою, сушать і випарюють з одержанням мезилату у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Ця речовину розчиняють у 2М розчині диметиламіну в ТГФ (10мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник і надлишок диметиламіну видаляють у вакуумі і продукт очищають хроматографією (двоокис кремнію, 5-20% метанол у етилацетаті, а потім 1-10% метаноловий розчин аміаку в дихлорметані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.98 (6H, т), 2.28 /2.30 (кожний 3H, с), 2.46-2.65 (2H, м), 3.26/3.56 (2H, 2х, т), 3.33/3.36 (2H, 2х, с), 4.46/4.53/5.54/4.90 (4H, 4х, с), 4.67 (2H, с), 6.98 (2H, м), 7.21/7.50 (11H, м); МС (APCI+) для C₃₅H₄₁ClFN₅O₂S: знайдено:(M+1)=650/652, обчислено 649/651.

Сполуки нижченаведених прикладів одержують способом, описаним у прикладі 1, в основному, відповідно до аналогічної процедури, за винятком того, що в деяких випадках замість HATU і діізопропіламіну використовують EDC (2екв.) і 1-гідроксибензотріазол (1екв.). Потім, де це зазначено, одержують солі засобами, описаними в прикладах 1 або 6, якщо це можливо.

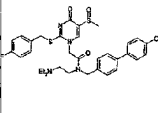
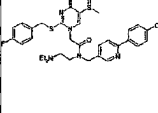
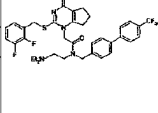
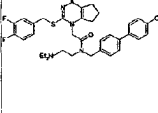
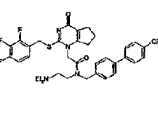
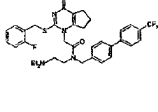
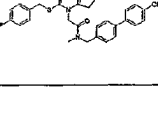
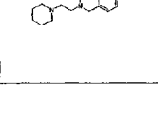
№	Попередник	Структура	Назва
20	Пром.спол. А3 Пром.спол. В60		Гідрохлорид 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-хлорфеніл)бензил)- амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбен- зил)тіо-5-метилпіримідин-4-она
21	Пром.спол. А26 Пром.спол. В60		Бітарtrat 1-(N-метил-N-(2-(4-триф- орметилфеніл)пірид-5-ілметил)- амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбен- зил)тіо-5-метилпіримідин-4-она
22	Пром.спол. А3 Пром.спол. В60		Бітарtrat 1- (N- (2- (діетиламіно) - етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)- бензил)амінокарбонілметил)-2-(4- фторбензил)тіо-5-метилпіримідин-4 -она
23	Пром.спол. А31 Пром.спол. В60		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(2-(4-трифторметилфеніл) пірид-5-ілметил)амінокарбоніл- метил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5- метилпіримідин-4-она
24	Пром.спол. А32 Пром.спол. В60		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил) -N-(2-(4-хлорфеніл)піримід-5- ілметил) амінокарбонілметил) -2-(4- фторбензил) тіо-5-метилпіримідин- 4-она
25	Пром.спол. А33 Пром.спол. В60		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(2-(4-трифторметилфеніл)- піримід-5-ілметил)амінокарбоніл- метил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-ме- тилпіримідин-4-она
26	Пром.спол. А35 Пром.спол. В60		Бітарtrat (±)-1-(N-(2- (діетиламіно)етил) -N-(1-(4-(4- хлорфеніл) -феніл) етил) амінокарбонілметил) -2-(4- фторбензил) тіо-5-метилпіримідин-4 она
27	Пром.спол. А34 Пром.спол. В60		Бітарtrat 1-(N-(2-(1-піперидино)- етил) -N- (4- (4-трифторметилфеніл) -бензил) амінокарбонілметил) -2- (4- фторбензил)тіо-5-метилпіримідин-4- она
28	Пром.спол. А25 Пром.спол. В62		1-(N-метил-N-(4-(4-трифторметил- феніл)бензил)амінокарбонілметил)-2- (4-фтор-бензил)тіо-5-етилпіримідин- 4-он
29	Пром.спол. А3 Пром.спол. В62		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)- N-(4-(4-хлорфеніл)бензил- амінокарбо-ніл-метил)-2-(4-фтор- бензил)тіо-5-етилпіримідин-4-она
30	Пром.спол. А26 Пром.спол. В62		1-(N-метил-N-(2-(4-трифтор- метилфеніл) пірид-5-ілметил) амінокарбонілметил)-2-(4-фторбен- зил)-тіо-5-етилпіримідин-4-он

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

31	Пром.спол. А32 Пром.спол. В62		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-хлорфеніл)піримід-5-ілметил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-етилпіримідин-4-она
32	Пром.спол. А33 Пром.спол. В62		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(2-(4-трифторметилфеніл)-піримід-5-ілметил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-іпіримідин-4-она
33	Пром.спол. А3 Пром.спол. В63		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-хлорфеніл)бензил)-амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-пропілпіримідин-4-она
34	Пром.спол. А30 Пром.спол. В63		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)-бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-пропілпіримідин-4-она
35	Пром.спол. А30 Пром.спол. В64		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)-бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-етоксикарбонілметилпіримідин-4-она
36	Пром.спол. А30 Пром.спол. В65		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)-бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-ізопропоксикарбонілметилпіримідин-4-она
37	Пром.спол. А3 Пром.спол. В66		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-хлорфеніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-гідроксиметилпіримідин-4-она
38	Пром.спол. А30 Пром.спол. В66		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-гідроксиметилпіримідин-4-она
39	Пром.спол. А2 Пром.спол. В67		Бітарtrat 1-(N-метил-N-(4-(4-хлорфеніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-(2-гідроксиетил)піримідин-4-она
40	Пром.спол. А3 Пром.спол. В67		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-хлорфеніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-(2-гідроксиетил)піримідин-4-она
41	Пром.спол. А31 Пром.спол. В67		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(2-(4-трифторметилфеніл)-пірид-5-ілметил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-(2-гідроксиетил)піримідин-4-она
42	Пром.спол. А30 Пром.спол. В67		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-(фторбензил)тіо-5-(2-гідроксиетил)піримідин-4-она

43	Пром.спол. A30 Пром.спол. B68		Бітаратрат 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-(трифторметил)феніл)- бензил) амінокарбонілметил)-2-(4- фторбензил) тіо-5,6-диметил- піримідин-4-она
44	Пром.спол. A3 Пром.спол. B69		Бітаратрат 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил) -N-(4-(4-хлорфеніл) бензил) амінокарбонілметил)-2-(4-фторбен- зил)тіо-5,6-триметилепіримідин-4- она
45	Пром.спол. A3 Пром.спол. B70		Бітаратрат 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил) -N- (4- (4-хлорфеніл) бензил) амінокарбонілметил)-2-(4-фторбен- зил)тіо-5,6-тетраметилепіримідин- 4-она
46	Пром.спол. A30 Пром.спол. B70		Бітаратрат 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл) - бензил) амінокарбонілметил)-2- (4- фторбензил) тіо-5,6- тетраметилепіримідин-4-она
47	Пром.спол. A31 Пром.спол. B70		Бітаратрат 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(2-(4-(трифторметилфеніл)- пірид-5-іл-ме тил)амінокарбоніл- метил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6- тетраметилепіримідин- 4 -она
49	Пром.спол. A30 Пром.спол. B71		Бітаратрат 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл) - бензил)амінокарбонілметил)-2-(4- фторбензил)тіо-5-хлорпіримідин-4- она
50	Пром.спол. A30 Пром.спол. B71		Бітаратрат 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-хлорфеніл)бензил)- амінокарбоніл метил)-2-(4-фтор- бензил)тіо-5-хлорпірімі дин -4-она
51	Пром.спол. A31 Пром.спол. B71		Бітаратрат 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(2-(4-(трифторметил- феніл)пірид-5-ілме-тил)амінокарбо- нілметил) -2-(4-фторбензил)тіо-5- хлорпіримідин-4-она

52	Пром.спол. A30 Пром.спол. B72		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-трифторметилфе- ніл)-бензил)аміно карбонілметил)- 2-(4-фторбензил)тіо-5-бромпіри- мідин-4-она
53	Пром.спол. A3 Пром. спол. B72		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-хлорфеніл)бензил)- амінокарбоніл-етил)-2-(4-фторбе- нзил)тіо-5-бромпіримідин-4-она
54	Пром.спол. A30 Пром.спол. B73		Бітарtrat 1- (N- (2- (діетил- аміно)етил) -N-(4-(4-трифтор- метилфеніл)бензил) -амінокар- бонілметил)-2-(4-фторбензил) тіо-5-метоксипіримідин-4-она
55	Пром.спол. A31 Пром.спол. B73		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(2-(4-трифторметил- феніл)-пірид-5-ілметил) амінокар- бонілметил) -2-(4-фторбензил)тіо- 5-метоксипіримідин-4-она
56	Пром.спол. A 30 Пром. спол. B74		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-трифторметил- феніл)-бензил)аміно-карбоніл- метил)-2-(4-фторбензил)тіо-5- етоксипіримідин-4-она
57	Пром.спол. A 31 Пром. спол. B74		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(2-(4-трифторметил- феніл)-пірид-5-ілметил)аміно- карбонілметил)-2-(4-фторбензил) тіо-5-етоксипіримідин-4-она
58	Пром.спол. A 31 Пром.спол. B75		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(2-(4-трифторметил- феніл)-пірид-5-ілметил)аміно- карбонілметил)-2-(4-фторбензил) тіо-5-метилтіопіримідин-4-она
59	Пром.спол. A 30 Пром.спол. B75		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-трифторметил- феніл)-бензил) амінокарбоніл- метил)-2-(4-фторбензил) тіо-5- метилтіопіримідин-4-она

60	Пром. спол. А		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-трифторметил- феніл)-бензил) аміно-карбоніл- метил)-2-(4-фторбензил)тіо-5- метилсульфініл-піримідин-4-она
61	Пром. спол. А		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-трифторметил-фе- ніл)-пірид-5-іл-метил)амінокар- бонілметил)-2-(4-фтор-бензил)тіо- 5-метилсульфінілпіримідин-4-она
62	Пром. спол. А		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-трифторметил- феніл)-бензил) амінокарбоніл- метил)-2-(2,3-дифторбен-зил)тіо- 5,6-триметилен піримідин-4-она
63	Пром. спол. А		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил) -N-(4-(4-трифторметил-фе- ніл)- бензил) амінокарбоніл- метил)-2-(3,4-дифторбензил) тіо- 5,6-триметилен піримідин-4-она
64	Пром. спол. А		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-трифторметил- феніл)-бензил) аміно-карбоніл- метил)-2-(2,3,4-трифтор-бензил) тіо-5,6-триметиленпіримідин-4-она
65	Пром. спол. А		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)- етил)-N-(4-(4-трифторметилфе- ніл)-бензил) амінокарбонілме- тил)-2-(2-фторбензил)тіо-5,6- триметиленпіримідин-4-она
66	Пром. спол. А		1-(N-метил-M-(4-(4-трифторме- тилфеніл) бензил) амінокарбо- нілметил) -2-(4-фторбензил)тіо- 5,6-триметиленпіримідин-4-он
67	Пром. спол. А		Бітарtrat 1-(N-(2-(1-піперидино)- етил)-N-(4-(4-трифторметил- феніл)-бензил) аміно-карбоніл- метил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6- триметилепіримідин-4-она

68	Пром.спол.А 36 Пром.спол. В69		1-(N-(2-(Діетиламіно)етил)-N-(3-(4-три-фторметил фенокси) бен-зил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6-триметиленпіримідин-4-она
69	Пром.спол.А 37 Пром.спол. В69		Бітарат 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-трифторметил-фенокси)бензил) аміно-карбоніл-метил)-2- (4-фторбензил)тіо-5,6-триметиленпіримідин-4-она
70	Пром.спол.А 37 Пром.спол. В69		1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(4-(4-трифторметилбifenil-4-іл)пропіл) -аміно-карбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6-триметиленпіримідин-4-он
71	Пром.спол.А 39 Пром.спол. В62		1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(4-(4-трифторметил-біфеніл-4-іл)пропіл)-аміно-карбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5-етилпіри-мідин-4-он
72	Пром.спол.А 140 Пром.спол. В62		1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(4-(4-триф торметилбіфеніл-4-іюкси)етил)- аміно-карбоніл-метил)-2-(4-фторбен-зил)тіо-5-етилпіримідин-4-он
73	Пром.спол.А 18 Пром.спол. В69		Бітарат 1-(N-(1-етилпіперидин-4-іл)-N-(4-(4-трифторметил-феніл)-бензил) аміно карбоніл-метил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6-триметиленпіримідин-4-она
74	Пром.спол.А 141 Пром.спол. В69		Бітарат 1-(N-(2-стиламіно)-2-метилпро-піл)-N-(4-(4-трифтор-метилфеніл) бензил) амінокар-бонілметил)-2-(4-фторбензил) тіо-5,6-триметилен-піримідин-4-она
75	Пром.спол.А 142 Пром.спол. В69		Бітарат (N-(2-трет-бутил-аміно-етил)-N-(4-(4-трифторметил-феніл)- бензил)аміно карбоніл-метил)-2- (4-фторбензил)тіо-5,6-триметиленпіримідин-4-она

76	Пром.спол.А		Бітарtrat (N-(2-(діетиламіно)етил)-2-[2-(4-фторбензилтіо)-4-оксо-4H-тіено[3,2-d] піримідин-1-іл]-N-(4'-трифторметилбi-феніл-4-ілметил)-ацетамiда
77	Пром.спол.А		Бітарtrat (N-(2-(діетиламіно)етил)-2-[2-(4-фторбензилтіо)-4-оксо-4H-хіназолін-1-іл]-N-(4'-трифторметил-бi-феніл-4-ілметил) ацетамiда
78	Пром.спол.А		Трет-бутиловий сфiр етил{2-[2-(4-фторбензилтіо)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагiдро-циклопентапіримiдин-1-іл]етаноїл} - [4'-трифторметил-бi-феніл-4-ілметил] аміно]етил} карбаїнової кислоти
79	Пром.спол.А		Бітарtrat 1-(N-(1-метилпіперидин-4-іл)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)-бензил) амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6-триметилепіримiдин-4-она
80	Пром.спол.А		Бітарtrat 1-(N-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)-N-(4-(4-трифторметилфеніл) бензил) амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6-триметилепіримiдин-4-она
81	Пром.спол.А		Бітарtrat 1-(N-(1-(2-(метоксиетил) піперидин-4-іл)-N-(4-(4-трифторметилфеніл) бензил) амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6-триметилепіримiдин-4-она

Нижченаведені сполуки одержують способом, описаним у прикладі 6.

№	Попередник	Структура	Назва
85	Пром.спол. B81		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл) бензил) амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5-(2-аміноетил)-піримiдин-4-она

Нижченаведені сполуки одержують способом, описаним у прикладі 7.

U A 7 3 7 6 2 C 2

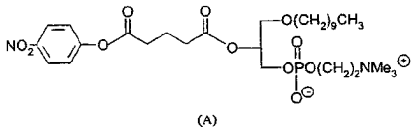
№	Попередник	Структура	Назва
90	Приклад 85, Оцтовий ангідрид		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)-бензил) амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил) тіо-5-(2-ацетамідоетил)піримідин-4-она
91	Приклад 85, метансульфоно-вий ангідрид		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)-бензил) амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил) тіо-5-(2-метансульфонамідетил) піримідин-4-она
92	Приклад 85, метоксиацетил- хлорид		Бітарtrat 1-(N-(2-(діетиламіно)-етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)-бензил) амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)-тіо-5-(2-(метоксиацетамідо)етил) піримідин-4-она

Нижченаведену сполуку одержують способом, описаним для проміжної сполуки В60. Сіль одержують способом, описаним у прикладі 1.

№	Попередник	Структура
93	Приклад 78	

Назва
Бітарtrat 1-(N-(2-(етиламіно)-етил)-N-(4-(4-трифторметил-феніл)бензил)аміно-карбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6-триметилепіримідин-4-она

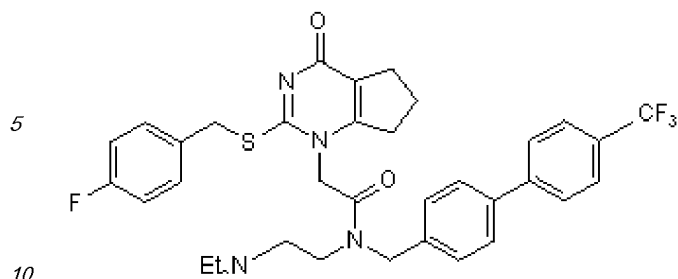
Біологічні дані 1.
Скринінг на інгібування Lp-PLA₂
Ферментативну активність визначали шляхом виміру інтенсивності кругообігу штучного субстрату (а) при 37°C у 50мМ буферу HEPES (N-2-гідроксиетилпіперазин-N'-2-етансульфонова кислота), що містить 150мМ NaCl, pH 7,4.



Аналіз здійснювали в 96-ямкових титраційних планшетах. Рекombінантний Lp-PLA₂ очищали до гомогенності з інфікованих бакуловірусом клітин Sf9 із використанням колонки, що утворює хелатний комплекс з цинком, афінної хроматографічної колонки із сефарозою Blue і аніонообмінної колонки. Після очищення і ультрафільтрації, фермент при концентрації 6мг/мл зберігали при 4°C. Аналітичні планшети зі сполукою або носієм і з буфером установлювали на об'єм 170мкл із використанням автоматизованої робототехніки. Реакцію ініціювали додаванням 20мкл 10хсубстрату (А) з одержанням кінцевої концентрації 20мкМ, і 10мкл розведеного ферменту з одержанням кінцевої концентрації 0,2нМ Lp-PLA₂.
Реакцію здійснювали при 405нм і при 37°C протягом 20 хвилин із використанням планшет-ридера з автоматичним перемішуванням. Швидкість реакції вимірювали як швидкість зміни оптичної щільності.
Результати
Сполуки, описані в прикладах, тестували як описано вище, і їх розміри IC₅₀ складали в межах <0,1нм-10мкМ.

Формула винаходу

1.
1-(N-(2-(діетиламіно)етил)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)бензил)амінокарбонілметил)-2-(4-фторбензил)тіо-5,6-три метилепіримідин-4-он



або його фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, представлена в формі її вільної основи.
3. Сполука за п. 1, представлена в формі її хлоргідратної солі.
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 для застосування в терапії.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 для застосування при лікуванні або попередженні патологічного стану, асоційованого з активністю ферменту Lp-PLA₂.

6. Сполука за п. 5, яка відрізняється тим, що вказаний патологічний стан являє собою атеросклероз.

7. Сполука за п. 5, яка відрізняється тим, що вказаний патологічний стан являє собою діабет, гіпертензію, стенокардію, реперфузію, ішемію, ревматоїдний артрит, інсульт, хворобу Альцгеймера, інфаркт міокарда, сепсис, гостре та хронічне запалення та псоріаз.

8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, вказану в будь-якому з пунктів 1-3 та фармацевтично прийнятний носій.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, пристосована для орального введення.

10. Фармацевтична композиція за п. 8 або 9, яка додатково містить терапевтично ефективну кількість агента, що знижує рівень холестерину.

11. Фармацевтична композиція за п. 10, яка відрізняється тим, що вказаний агент, що знижує рівень холестерину, являє собою статин.

12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 8-11 для застосування в терапії.

13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 8-11 для застосування при лікуванні або попередженні патологічного стану, асоційованого з активністю ферменту Lp-PLA₂.

14. Композиція за п. 13, яка відрізняється тим, що вказаний патологічний стан являє собою атеросклероз.

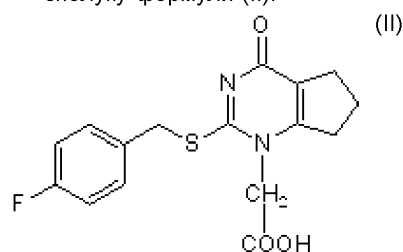
15. Композиція за п. 13, яка відрізняється тим, що вказаний патологічний стан являє собою діабет, гіпертензію, стенокардію, реперфузію, ішемію, ревматоїдний артрит, інсульт, хворобу Альцгеймера, інфаркт міокарда, сепсис, гостре та хронічне запалення та псоріаз.

16. Застосування сполуки, вказаної в будь-якому з пп. 1-3, або фармацевтичної композиції, вказаної в будь-якому з пп. 8-11, при виготовленні лікарського засобу для первинного та вторинного попередження гострих приступів ішемії.

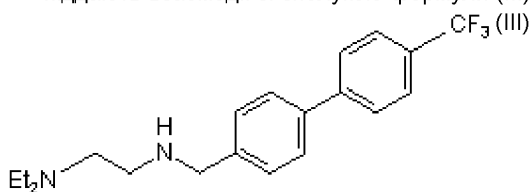
17. Застосування сполуки, вказаної в будь-якому з пп. 1-3, або фармацевтичної композиції, вказаної в будь-якому з пп. 8-11, при виготовленні лікарського засобу для лікування патологічного стану, асоційованого з активністю ферменту Lp-PLA₂.

18. Застосування сполуки, вказаної в будь-якому з пп. 1-3, або фармацевтичної композиції, вказаної в будь-якому з пп. 8-11, при виготовленні лікарського засобу для лікування атеросклерозу.

19. Спосіб одержання сполуки, вказаної в п. 1, який відрізняється тим, що сполуку формули (II):



піддають взаємодії зі сполукою формули (III):



в умовах утворення амідів.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 9, 15.09.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.