



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005121494/04, 15.01.2004

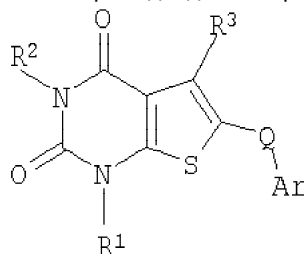
(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.01.2004(30) Конвенционный приоритет:
17.01.2003 SE 0300119-5

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2006

(45) Опубликовано: 20.08.2008 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 98/54190, A1, 03.12.1998. WO
00/12514, A1, 09.03.2000.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
17.08.2005(86) Заявка РСТ:
SE 2004/00052 (15.01.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/065394 (05.08.2004)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, НЕВИНПАТ,
Пат.пов. А.В.Поликарпову(72) Автор(ы):
ГАЙЛ Саймон Дейвид (GB)(73) Патентообладатель(и):
АстраЗенека АБ (SE)

(54) ТИЕНОПИРИМИДИНДИОНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МОДУЛИРОВАНИИ АУТОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(57) Реферат:
Изобретение относится к
тиенопириимидиндионам формулы (I),

(I)

где R¹ и R², каждый независимо, представляют собой C₁₋₆алкил, C₃₋₅циклоалкилC₁₋₃алкил или C₃₋₆циклоалкил; R³ представляет собой группу CO-G, где G представляет собой 5- или 6-членное

кольцо, содержащее атом азота и второй гетероатом кислорода, соседний с атомом азота, причем это кольцо возможно замещено по меньшей мере одной группой, выбранной из C₁₋₄алкила и гидроксила; Q представляет собой CR⁴R⁵, где R⁴ представляет собой водород или C₁₋₆алкил, а R⁵ представляет собой водород; и Ar представляет собой 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, где вплоть до 3 кольцевых атомов могут представлять собой гетероатомы, независимо выбранные из азота и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена одной или более чем одной группой; а также к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам. Описаны также способы получения этих соединений, фармацевтические композиции, содержащие их, и их применение в терапии, в частности в иммуносупрессорной терапии. 8 н. и 9 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

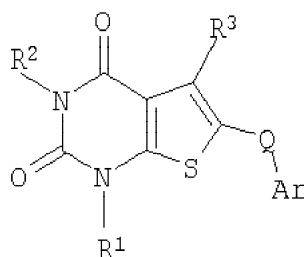
(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61P 37/02** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005121494/04, 15.01.2004**(24) Effective date for property rights: **15.01.2004**(30) Priority:
17.01.2003 SE 0300119-5(43) Application published: **10.02.2006**(45) Date of publication: **20.08.2008 Bull. 23**(85) Commencement of national phase: **17.08.2005**(86) PCT application:
SE 2004/00052 (15.01.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/065394 (05.08.2004)Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, NEVINPAT,
Pat.pov. A.V.Polikarpovu**(72) Inventor(s):
GAJL Sajmon Dejvid (GB)(73) Proprietor(s):
AstraZeneka AB (SE)(54) **THIENOPYRIMIDINE DIONES AND THEIR USE IN MODULATION OF AUTOIMMUNE DISEASE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention pertains to thienopyrimidine diones with general formula (I),



(I)

where R^1 and R^2 each independently represents C_{1-6} alkyl, C_{3-5} cycloalkyl, C_{1-3} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl; R^3 represents a CO-G group, where G is a 5- or 6-member ring, containing a nitrogen atom and a second oxygen heteroatom,

adjacent to the nitrogen atom. This ring can be substituted by at least one group, chosen from C_{1-4} alkyl and hydroxyl; Q represents CR^4R^5 , where R^4 represents hydrogen or C_{1-6} alkyl, and R^5 represents hydrogen; and Ar represents a 5-10-member aromatic ring system, where up to 3 ring atoms can represent heteroatoms, independently chosen from nitrogen and sulphur. This ring system can be substituted with one or more groups. The invention also relates to pharmaceutical salts and solvates of thienopyrimidine diones. Description is also given of the method of obtaining these compounds, pharmaceutical compositions containing them, and their use in therapy, particularly in immunosuppressive therapy.

EFFECT: obtaining thienopyrimidine diones for use in immunosuppressive therapy.

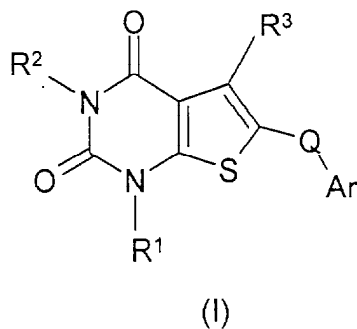
17 cl, 29 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к тиенопиримидиндионам, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению в терапии. Изобретение также относится к их применению в модулировании аутоиммунного заболевания.

Т-клетки играют важную роль в иммунном ответе, однако при аутоиммунном заболевании Т-клетки несоответственно активируются против конкретных тканей и пролиферируют, вызывая, например, воспаление, связанное с ревматоидным артритом. Ингибирование пролиферации Т-клеток полезно в модулировании аутоиммунного заболевания. Настоящее изобретение относится к соединениям, которые полезны в модулировании аутоиммунного заболевания.

В соответствии с настоящим изобретением предложено соединение формулы (I):



где:

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} алкенил, C_{3-5} циклоалкилил, C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил, каждый из которых возможно может быть замещен 1-3 атомами галогена;

R^3 представляет собой группу $CO-G$ или SO_2-G , где G представляет собой 5- или 6-членное кольцо, содержащее атом азота и второй гетероатом, выбранный из кислорода и серы, соседний с атомом азота, причем это кольцо возможно замещено по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена и C_{1-4} алкила (который возможно может быть замещен атомами галогена в

количестве вплоть до пяти), и возможно замещено также группами в количестве вплоть до 4, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C₁₋₄алкила (который возможно может быть замещен атомами галогена в количестве вплоть до пяти);

Q представляет собой CR⁴R⁵, где R⁴ представляет собой водород, фтор или C₁₋₆алкил, а R⁵ представляет собой водород, фтор или гидроксид;

Ar представляет собой 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, где вплоть до 4 кольцевых атомов могут представлять собой гетероатомы, независимо выбранные из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из C₁₋₄алкила (возможно замещенного 1, 2 или 3 гидроксигруппами), C₁₋₄алкокси, галогена, галогеноалкила, дигалогеноалкила, тригалогеноалкила, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄алкоксикарбонила, C₂₋₄алканоила, оксо, тиоксо, нитро, циано, -N(R⁶)R⁷ и -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, гидроксид, C₁₋₄алкилсульфонила, C₁₋₄алкилсульфинила, карбамоила, C₁₋₄алкилкарбамоила, ди-(C₁₋₄алкил)карбамоила, карбокси, SO₂N(R⁶)R⁷, дополнительно Ar возможно может быть замещен 5-или 6-членным ароматическим кольцом, содержащим вплоть до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и которое возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из C₁₋₄алкила (возможно замещенного 1, 2 или 3 гидроксигруппами), C₁₋₄алкокси, галогена, галогеноалкила, дигалогеноалкила, тригалогеноалкила, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄алкоксикарбонила, C₂₋₄алканоила, оксо, тиоксо, нитро, циано, -N(R⁶)R⁷ и -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, гидроксид, C₁₋₄алкилсульфонила, C₁₋₄алкилсульфинила, карбамоила, C₁₋₄алкилкарбамоила, ди-(C₁₋₄алкил)карбамоила, карбокси, SO₂N(R⁶)R⁷;

p означает число 1, 2, 3 или 4;

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой атом водорода, C₁₋₄алканоил или C₁₋₄алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо; и

R⁸ и R⁹, каждый независимо, представляют собой атом водорода, C₁₋₄алканоил или C₁₋₄алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо; и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Алкильные группы, сами по себе или как часть другой группы, могут быть прямоцепочечными или разветвленными. Они будут, как правило, содержать от 1 до 6 и соответственно от 1 до 4 атомов углерода.

Примерами галогеноалкильных групп являются галогеноC₁₋₄алкильные группы, такие как хлор- или фторметил. Примерами дигалогеноалкильных групп являются дигалогеноC₁₋₄алкильные группы, такие как дифтор- или дихлорметил. Примерами тригалогеноалкильных групп являются тригалогеноC₁₋₄алкильные группы, такие как трифторметил.

Следует иметь в виду, что соединение формулы (I) или его соль может проявлять таутомерию, и что на изображениях, приведенных в данном описании изобретения, показана только одна из возможных таутомерных форм. Следует иметь в виду, что данное изобретение охватывает любую таутомерную форму.

Некоторые соединения формулы (I) могут существовать в стереоизомерных формах. Следует иметь в виду, что изобретение охватывает все геометрические и оптические изомеры соединений формулы (I) и их смеси, включая рацематы. Они также составляют аспект настоящего изобретения.

Предпочтительно, R¹ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил. Более предпочтительно, R¹ представляет собой этил, пропил, бутил или циклопропил. Наиболее предпочтительно, R¹ представляет собой этил, изобутил, изопропил или циклопропил.

Предпочтительно, R² представляет собой C₁₋₆алкил, такой как этил или метил, более предпочтительно метил.

Предпочтительно, G в группе R³ представляет собой 5-членное кольцо, содержащее атом кислорода, такое как изоксазолидинильное кольцо. Предпочтительно, кольцо G замещено C₁₋₄алкильной группой, такой как метил. В конкретном воплощении кольцо G замещено C₁₋₄алкильной группой, такой как метил, и по меньшей мере одним дополнительным заместителем, выбранным из галогена, гидроксильной и C₁₋₄алкильной (который возможно может быть замещен атомами галогена в количестве вплоть до пяти). В частности, кольцо G замещено C₁₋₄алкильной группой и гидроксильной группой, и предпочтительно кольцо G замещено метильным заместителем и гидроксильным заместителем. Гидроксильный заместитель не может быть присоединенным к кольцевому атому углерода, который связан с кольцевым гетероатомом.

Группа G предпочтительно связана с группой CO или SO₂ через ее кольцевой атом азота. Конкретным примером группы G является 4-гидрокси-4-метил-изоксазолидин-2-ил.

Предпочтительно, R³ представляет собой группу CO-G, как определено выше, в которой кольцо G связано через атом азота. Более предпочтительно, R³ представляет собой группу CO-G, где G представляет собой 5-членное кольцо, как описано выше.

Наиболее предпочтительно, R³ представляет собой 4-гидрокси-4-метил-изоксазолидин-2-илкарбонил.

Предпочтительно, Q представляет собой CR⁵R⁶, где R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, а R⁶ представляет собой водород. Предпочтительно, Q представляет собой CH₂.

Примеры 5-10-членных моно- или бициклических ароматических кольцевых систем для Ag включают тиенил, фуранил, пирролил, пирролопиридино, имидазолил, пиридил, пиразинил, пиримидил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил и хинолил. Конкретными примерами являются тиенильное, пиразолильное, тиазолильное или триазолильное кольцо, каждое из которых возможно может быть замещенным.

Еще одним примером Ag является фенил, который возможно может быть замещенным как описано выше.

В случае, когда Ag представляет собой бициклическую ароматическую кольцевую систему, конкретными примерами являются бензотриазольное, пирроло[2,3-*b*]пиридиновое, хинолиновое или имидазопиридинильное кольцо, и в частности бензотриазольное, пирроло[2,3-*b*]пиридиновое или хинолиновое кольцо.

Предпочтительно, Ag представляет собой 5-членное ароматическое кольцо, содержащее два гетероатома, возможно замещенное, как определено выше, или Ag представляет собой 9- или 10-членное бициклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома и возможно замещенное, как определено выше. Предпочтительно, Ag представляет собой 5-членное ароматическое кольцо, содержащее два гетероатома, возможно замещенное, как определено выше.

Конкретными заместителями для группы Ag являются заместители, один

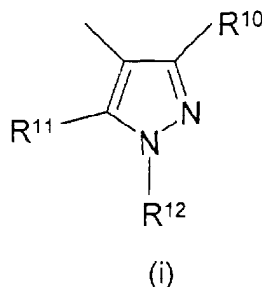
или более, независимо выбранные из C₁₋₄алкила, галогена, галогеноалкила, дигалогеноалкила, тригалогеноалкила или 5- или 6-членного ароматического кольца, содержащего вплоть до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое само возможно может быть замещено как описано выше, а, в частности, может быть замещено оксо.

Например, Ar возможно может быть замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из метила, хлоро, бромо, фторо, трифторметила, пиримидинила (например 2-пиримидинила), пиридила (например 2-пиридила или 4-пиридила) или фенила.

В конкретном воплощении Ar представляет собой тиенильное, пиразольное или тиазольное кольцо, каждое замещенное двумя или тремя алкильными, галогеновыми, трифторметильными заместителями и/или также замещенное 2-пиримидинильной или 2-пиридилъной группой.

Конкретным примером Ar является возможно замещенное пиразольное кольцо. Предпочтительно, Ar представляет собой замещенное пиразольное кольцо.

Например, Ar предпочтительно представляет собой группу подформулы (i):



где R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из H, C₁₋₆алкила или галогеноC₁₋₆алкила, а R¹² выбран из H, C₁₋₆алкила или галогеноC₁₋₆алкила или 5-6-членной ароматической кольцевой системы, где вплоть до 3 кольцевых атомов могут представлять собой гетероатомы, независимо выбранные из кислорода, серы и азота, причем это кольцо возможно может быть замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из C₁₋₄алкила (возможно замещенного 1, 2 или 3 гидроксигруппами), C₁₋₄алкокси, галогена, галогеноалкила, дигалогеноалкила, тригалогеноалкила, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄алкоксикарбонила, C₂₋₄алканоила, оксо, тиоксо, нитро, циано, -N(R⁶)R⁷ и -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, гидрокс,

C₁₋₄алкилсульфонила, C₁₋₄алкилсульфинила, карбамоила, C₁₋₄алкилкарбамоила, ди-(C₁₋₄алкил)карбамоила, карбокси или SO₂N(R⁶)R⁷, где R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и p являются такими, как определено выше.

R¹⁰ и R¹¹ выбраны из H или C₁₋₃алкила, такого как метил.

В частности, R¹⁰ и R¹¹ оба представляют собой C₁₋₃алкил, например метил.

R¹² предпочтительно выбран из H, C₁₋₃алкила (такого как метил) или 5-6-членной ароматической кольцевой системы, где вплоть до 3 кольцевых атомов могут представлять собой гетероатомы, независимо выбранные из кислорода, серы и азота, возможно замещенной оксо. Для случая, когда R¹² представляет собой 5-6-членную ароматическую кольцевую систему, конкретными примерами таких систем являются фенил, пиридил (например 2-пиридил или 4-пиридил), пиримидинил (например 2-пиримидинил) или тиазолил (например 2-тиазолил).

Предпочтительно, R¹² представляет собой H, пиридил или пиримидинил, и наиболее предпочтительно пиридил или пиримидинил.

В одном воплощении изобретения Ag представляет собой пиразольное кольцо, замещенное алкильными, например C₁₋₆алкильными, или галогеноC₁₋₆алкильными, например трифторметильными, заместителями и/или также замещенное 2-пиримидинильной или 2-пиридинильной группой.

Для случая, когда R⁶ и R⁷, и R⁸ и R⁹ образуют 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, примеры подходящих колец включают морфолин, пиперидин, пиперазин и пирролидин.

Предпочтительные соединения формулы (I) включают:

(S)-2-[[6-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол,

(S)-2-[[6-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол,

1-циклопропил-6-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-[[4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион,

(S)-2-[[6-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-

изоксазолидинол,

(S)-2-[[6-[(4,5-дихлор-2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-1-этил-3-метил-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол,

5-[[4(S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(2-метилпропил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион,

(4*S*)-4-метил-2-[[1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-2,4-диоксо-1-пропил-6-(4-хинолинилметил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-изоксазолидинол,

(4*S*)-2-[[6-[(2,4-дихлор-5-тиазолил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол,

(4*S*)-2-[[6-[(3-бром-2-тиенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол,

5-[[4(S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион,

6-[[3,5-диметил-1-(2-пиридилил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-5-[[4(S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион,

5-[[4(S)-4-гидрокси-4-метил-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион,

(4*S*)-2-[[6-[[3,5-диметил-1-(4-пиридилил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол,

(4*S*)-2-[[6-[[3,5-диметил-1-(2-пиримидинил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол,

5-[[4(S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[(1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион,

6-[(8-фторхинолин-4-ил)метил]-5-[[4(S)-4-гидрокси-4-метилизоксазолидин-

2-ил]карбонил}-1-изопропил-3-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион,
 5-[(4*S*)-4-гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]карбонил}-1-изопропил-3-
 метил-6-(4-пиримидин-2-илбензил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион,
 5-[(4*S*)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-
 метилэтил)-6-[(5-(2-пиридинил)-2-тиенил)метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-
 2,4(1*H*,3*H*)-дион,
 6-[(1,3-диметил-1*H*-5-пиразолил)метил]-5-[(4*S*)-4-гидрокси-4-метил-2-
 изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-
 2,4(1*H*,3*H*)-дион,
 6-[(3,5-диметил-4-изотиозолил)метил]-5-[(4*S*)-4-гидрокси-4-метил-2-
 изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-
 2,4(1*H*,3*H*)-дион,
 5-[(4*S*)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-
 метилэтил)-6-[[1-(2-тиазолил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-
 2,4(1*H*,3*H*)-дион,
 6-[(4-фторфенил)метил]-5-[(4*S*)-4-гидрокси-4-метил-2-
 изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-
 2,4(1*H*,3*H*)-дион,
 5-[(4*S*)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-
 метилэтил)-6-(1*H*-1,2,3-триазол-1-илметил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-
 дион,
 6-[(6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил]-5-[(4*S*)-4-гидрокси-4-метил-
 2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-
 2,4(1*H*,3*H*)-дион,
 5-[(4*S*)-4-гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]карбонил]-3-метил-1-(1-
 метилэтил)-6-[[4-(2-пиридинил)фенил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-
 дион,
 (4*S*)-4-метил-2-[[1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-
 1-(2-пиримидинил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-2,4-
 диоксотиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-изоксазолидинол,
 (4*S*)-2-[[6-[[3,5-диметил-1-(2-пиримидинил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-
 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксотиено[2,3-*d*]пиримидин-5-
 ил]карбонил]-4-этил-4-изоксазолидинол,
 (4*S*)-2-[[6-[[1-(2,3-дигидро-2-оксо-4-пиримидинил)-3,5-диметил-1*H*-

пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксотииено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол,

5 5-[[*(4R)*-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

и их фармацевтически приемлемые соли.

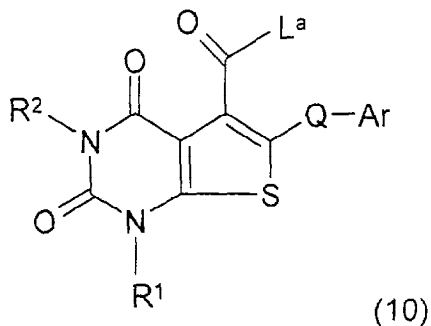
10 Соли для применения в фармацевтических композициях должны быть фармацевтически приемлемыми солями, однако другие соли могут быть полезны в получении соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли по изобретению могут включать, например, соли присоединения кислоты соединений формулы I, как они определены здесь выше, которые являются достаточно основными для образования таких солей. Такие соли присоединения кислоты включают, например, соли с неорганическими или органическими кислотами, дающими фармацевтически приемлемые анионы, такими как галогеноводороды (особенно соляная или бромоводородная кислота, из которых особенно предпочтительна соляная кислота), или с серной или фосфорной кислотой, или с трифторуксусной, лимонной или малеиновой кислотой. Подходящие соли включают гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты, сульфаты, гидросульфаты, алкилсульфонаты, арилсульфонаты, ацетаты, бензоаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, лактаты и тартраты. Кроме того, если соединения формулы I являются достаточно кислыми, фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с неорганическим или органическим основанием, которое дает фармацевтически приемлемый катион. Такие соли с неорганическими или органическими основаниями включают, например, соль щелочного металла, например натриевую или калиевую соль, соль щелочноземельного металла, например кальциевую или магниевую соль, соль аммония или, например, соль с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

Предпочтительные соли включают соль присоединения кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, оксалат, метансульфонат или *пара*-толуолсульфонат, или соль щелочного металла, такую как натриевая или калиевая соль.

Соединения по изобретению могут быть получены способами, аналогичными известным в данной области техники. Конкретные примеры приведены ниже.

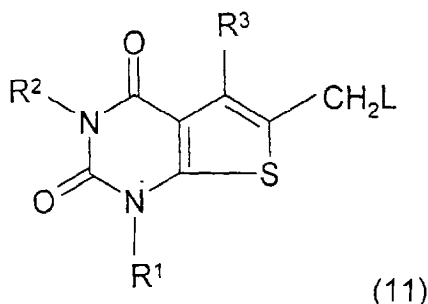
В еще одном аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы (I), включающий:

а) когда R^3 представляет собой группу COG, взаимодействие соединения формулы (10):



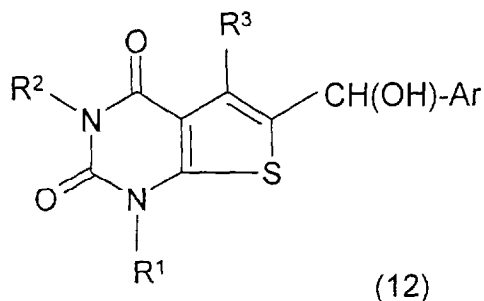
с G-H;

б) когда Q представляет собой метилен, взаимодействие соединения формулы (11):

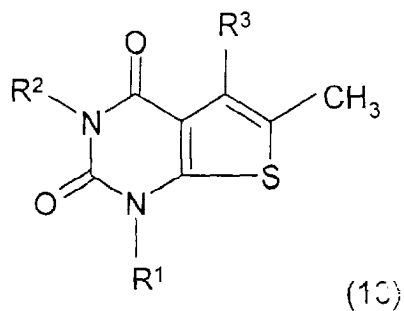


с соединением формулы Ar-H;

в) когда Q представляет собой метилен, восстановление соединения формулы (12):

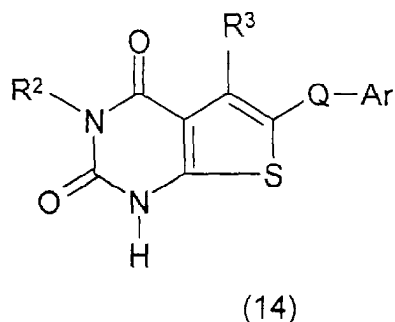


г) взаимодействие соединения формулы (11) или (13)



с образованием Ar путем синтеза первичного кольца:

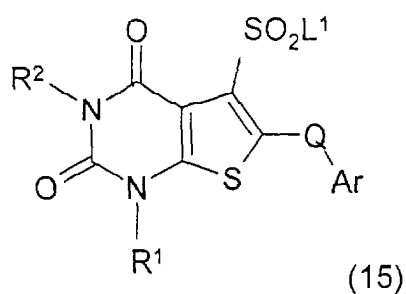
д) взаимодействие соединения формулы (14):



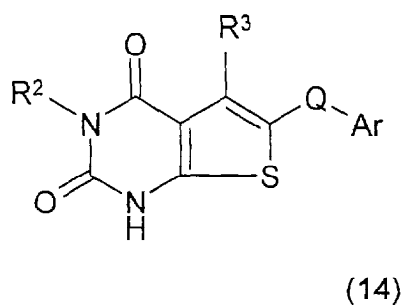
с $\text{R}^1\text{-L}^2$;

или

е) когда R^3 представляет собой SO_2G , взаимодействие соединения формулы (15)



с соединением G-H



где L^a , L, L^1 и L^2 являются уходящими группами, а R^1 , R^2 , R^3 , G, Q и Ar такие, как определено выше, или представляют собой их защищенные производные, и возможно после (а), (б), (в), (г), (д) или (е) превращение соединения формулы

(I) в еще одно соединение формулы (I) и/или образование его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В частности, в соединении формулы (15) Q представляет собой метилен.

Подходящие уходящие группы для L^a , L, L^1 и L^2 будут очевидны специалисту-химику в зависимости от природы проводимой реакции. Примеры уходящих групп могут включать галогено, например хлоро, бромо или йодо, ангидридные группы, такие как уксусный ангидрид, эфиры, такие как мезилат или тозилат, и гидроксиды.

Взаимодействие между соединением формулы (10) и соединением G-H, где G имеет атом азота, присоединенный к показанному атому водорода, удобно проводить в условиях реакции образования амидной связи, причем в этом случае L^a представляет собой гидроксид, например в присутствии агента сочетания, такого как дициклогексилкарбодиимид или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид. Возможно может быть использовано основание, предпочтительно органическое основание, такое как триэтиламин. Подходящими растворителями обычно являются апротонные растворители, например диметилформамид, или хлорированные растворители, например дихлорметан или трихлорметан. Кроме того, может присутствовать соединение, которое катализирует этот тип реакции образования амидной связи, такое как 1-гидроксибензотриазол. Температура обычно находится в пределах от примерно -30°C до примерно 60°C , предпочтительно температура окружающей среды или близкая к ней.

Взаимодействие между соединением формулы (11) и Ag обычно проводят в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия. Подходящие уходящие группы включают галогено, в частности бромо. Эту реакцию удобно проводить в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, предпочтительно при температуре окружающей среды или близкой к ней. В некоторых случаях, например когда Ag содержит кольцевые атомы азота, которые не нужно депротонировать, можно использовать более слабое основание, такое как бикарбонат натрия. Эту реакцию удобно использовать для получения соединений, в которых Ag связан через кольцевой атом азота. Однако возможно использовать этот способ для получения соединения, в котором Ag связан через кольцевой атом углерода. Этого можно достичь,

используя сильное основание и соль цинка, например хлорид цинка, и возможно йодид натрия в качестве катализатора.

Соединение формулы (12) можно восстановить до соответствующего метиленового соединения, используя стандартные реакционные условия для гидроксигрупп, известные в данной области техники. Например, его можно протонировать кислотой, такой как трифторуксусная кислота, и восстановить триалкилсиланом. Альтернативно, гидроксигруппу можно превратить в более сильную уходящую группу, такую как мезилат или тозилат, и подвергнуть полученное соединение гидрогенизации в негидроксильном растворителе, предпочтительно в тетрагидрофуране, в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, при температуре в пределах от 0°C до 50°C, предпочтительно при температуре окружающей среды, и при давлении от 1 до 5 бар (от 100 до 500 кПа).

Группу -Q-Ar удобно образовывать на соединении формулы (11) или (13) путем синтеза первичного кольца. Здесь можно сделать ссылку на учебники «The Chemistry of Heterocyclic Compounds» E. C. Taylor and A. Weissberger (published by John Wiley and Sons) и «Comprehensive Heterocyclic Chemistry», A. R. Katritzky and C. W. Rees (published by Pergamon Press (Elsevier)). Например, получение соединения формулы (I), где Ar представляет собой 3,5-диметилпиразол-4-ил или 1,3,5-триметилпиразол-4-ил смотри в примерах 11 и 12 в примерах конкретного выполнения.

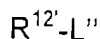
Соединение формулы (14) может быть подвергнуто взаимодействию с соединением формулы R^1-L^2 в присутствии слабого основания, такого как карбонат калия, в биполярном апротонном растворителе, таком как ДМФ (диметилформамид), при температуре в пределах от температуры окружающей среды до 170°C.

Конкретным примером L^1 в формуле (15) является хлор.

Соединение формулы (I) может быть получено из другого соединения формулы (I) путем химической модификации. Например, соединение формулы (I), где Q представляет собой метилен, можно окислить до соединения формулы (I), где Q представляет собой карбонил. Предпочтительным окислителем является 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) в инертном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран. В некоторых

случаях окисление можно осуществить, подвергая метиленовое соединение воздействию воздуха.

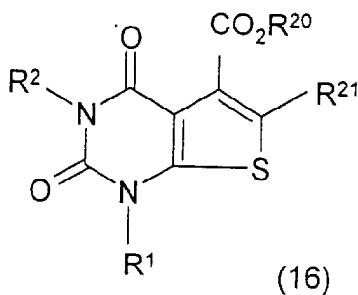
Альтернативно или дополнительно, соединения формулы (I), где Ag представляет собой группу указанной выше подформулы (i), где R¹² представляет собой водород, можно превратить в соединения формулы (i), где R¹² является иным, чем водород, путем взаимодействия с соединением формулы (XV):



(XV)

где R^{12'} представляет собой группу R¹², иную чем водород, а L'' представляет собой уходящую группу, такую как галогено, в частности бром. Такую реакцию можно проводить в органическом растворителе, таком как ацетонитрил или диоксан. Если необходимо, эту реакцию можно проводить в присутствии основания, такого как карбонат щелочного металла, например, карбонат калия, и в присутствии катализатора, такого как соль меди, подобная йодиду меди. Также, если необходимо, эту реакцию можно осуществлять в инертной атмосфере, такой как атмосфера азота.

Промежуточные соединения формулы (10) могут быть образованы из соединения формулы (16):

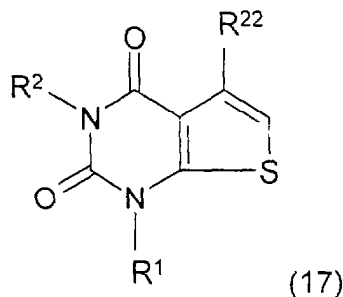


где R²⁰ представляет собой C₁₋₆алкил, например метил или этил, а R²¹ представляет собой либо -CH₂L (где L является таким, как определено здесь выше), либо -CH(OH)Ag.

Соединение формулы (16), где R²¹ представляет собой -CH₂L, может быть подвергнуто взаимодействию с Ag в условиях, подобных условиям, описанным выше для способа (б).

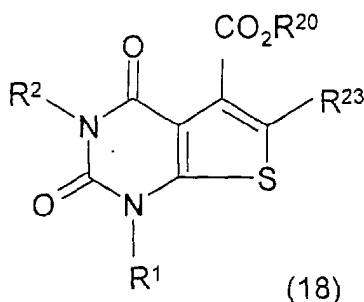
Когда Ag связан через кольцевой атом углерода, соединение формулы (15), где R²¹ представляет собой -CH(OH)Ag, можно восстановить в условиях, подобных описанным выше для способа (в).

Соединение формулы (12) или (16), где R^{21} представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ar}$, может быть образовано путем взаимодействия соединения формулы (17):



(где R^{22} представляет собой R^3 или $-\text{CO}_2R^{20}$, где как подходит) с соединением формулы $\text{Ar}-\text{CHO}$ в присутствии сильного основания, такого как диалкиламид лития, например диизопропиламид лития, в инертном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, и сначала при низкой температуре, такой как -78°C , а затем давая ей подняться до температуры окружающей среды.

Промежуточные соединения обычно получают из соединения формулы (18):

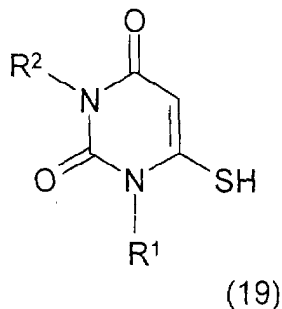


где R^{23} представляет собой водород или метил.

Когда R^{21} представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ar}$, R^{23} представляет собой водород, и соединение формулы (17) может быть подвергнуто взаимодействию с $\text{Ar}-\text{CHO}$, как описано выше для соединения формулы (16).

Когда R^{21} представляет собой $-\text{CH}_2\text{L}$, R^{23} представляет собой метил, который превращают в $-\text{CH}_2\text{L}$, например путем галогенирования. Когда L представляет собой бром, метильную группу можно бромировать, используя стандартный бромлирующий агент, такой как N -бромсукцинимид, в стандартных условиях.

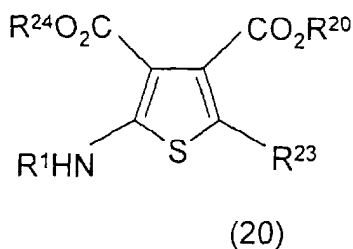
Соединение формулы (18), где R^{23} представляет собой водород, может быть образовано, во-первых, взаимодействием соединения формулы (19):



с алкилбромпируватом, таким как этилбромпируват, в присутствии слабого основания, такого как карбонат щелочного металла, например, карбонат калия, в полярном растворителе, например, ДМФ, при температуре между 5°C и 50°C, а затем, во-вторых, обработкой полученного аддукта кислотой Льюиса, предпочтительно тетрахлоридом титана, в инертном растворителе, например в дихлорметане, при температуре между -20°C и 50°C, предпочтительно между 0°C и 25°C.

Соединение формулы (18), где R²³ представляет собой метил, может быть образовано, во-первых, взаимодействием соединения формулы (19) с алкил-3-бром-2-оксобутаноатом, таким как метил-3-бром-2-оксобутаноат, в присутствии слабого основания, такого как карбоксилат щелочного металла, например ацетат натрия, в полярном растворителе, таком как ДМФ или, предпочтительно, вода, при температуре между 5°C и 50°C, а затем, во-вторых, обработкой полученного аддукта кислотой Льюиса, предпочтительно тетрахлоридом титана, в инертном растворителе, например, в дихлорметане, при температуре между -20°C и 50°C, предпочтительно между 0°C и 25°C.

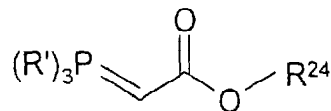
Соединение формулы (18) может быть образовано взаимодействием соединения формулы (20):



(где R²⁴ представляет собой C₁₋₄алкил, например этил) с ацетилцианатом в инертном растворителе, например толуоле, при температуре от 0°C до 50°C, с последующей обработкой продукта этого превращения раствором алкоксида металла в спирте (например метоксида натрия в метаноле) при температуре от

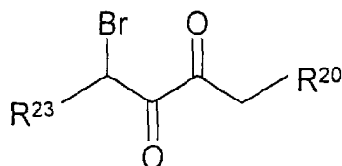
0°C до 30°C в присутствии соединения формулы R^2-L^1 (где L^1 представляет собой уходящую группу, например йодид).

Соединение формулы (20) может быть получено путем взаимодействия соединения формулы (20): $R^1-N=C=S$ с соединением Виттига, например с соединением формулы (22):



(22)

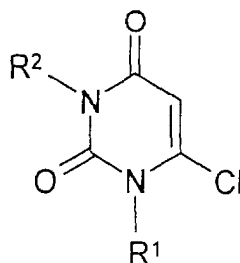
(где R' представляет собой фенил или замещенный фенил, такой как толуил) в инертном растворителе, например в ТГФ, при температуре от 20°C до 80°C, и обработки полученного аддукта *in situ* соединением формулы (23):



(23)

при температуре от -78°C до 60°C.

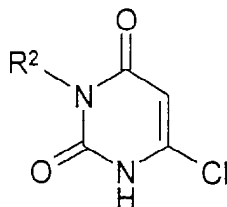
Соединение формулы (19) может быть образовано путем взаимодействия соединения формулы (24):



(24)

с тиолом щелочного металла, таким как натрийтиол, в полярном растворителе, таком как спирт, например этанол, при температуре в пределах от 10°C до 50°C.

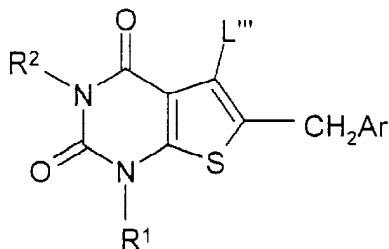
Соединение формулы (23) может быть образовано путем взаимодействия соединения формулы (25):



(25)

с соединением формулы R^1-L^2 в условиях, описанных выше для способа (д).

Соединение формулы (15) может быть получено путем взаимодействия соединения формулы (26):

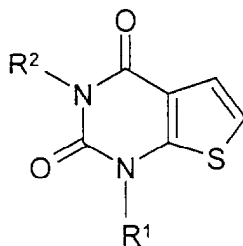


(26)

где L''' представляет собой уходящую группу, в частности группу галогено, такую как бром, с реагентом Гриньяра с последующим добавлением SO_2 , окислением и хлорированием. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при температуре от $-70^\circ C$ до $30^\circ C$, предпочтительно от $-20^\circ C$ до $20^\circ C$. Полученную сульфоновую кислоту можно окислить до соответствующей сульфоновой кислоты и хлорировать, используя, например, PCl_5 .

Соединения формулы (26) получают путем обработки соответствующего галогенопроизводного, такого как бромпроизводное, сильным основанием, таким как диизопропиламид лития, при пониженной температуре с последующей обработкой соединением $Ar-CHO$. Эту реакцию удобно проводить в ТГФ при температуре от $-70^\circ C$ до $30^\circ C$, предпочтительно от $-50^\circ C$ до $0^\circ C$.

Галогеновые соединения-предшественники получают путем галогенирования, в частности бромирования соединения формулы (27):



(27)

Эта реакция может быть проведена, например, с использованием брома в хлороформе при температуре от -10°C до 60°C , предпочтительно примерно при температуре окружающей среды.

Исходные вещества, которые определены выше, имеются в продаже или могут быть получены с использованием методов рутинной химии, известных в данной области техники.

Соединения приведенной выше формулы (I) можно превратить в их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Некоторые соединения формулы (I) способны существовать в стереоизомерных формах. Следует иметь в виду, что изобретение охватывает все геометрические и оптические изомеры соединений формулы (I) и их смеси, включая рацематы. Они также образуют аспект настоящего изобретения.

Изомеры могут быть разделены или выделены общепринятыми методами, например хроматографией или фракционной кристаллизацией. Энантиомеры могут быть выделены путем разделения рацемической или другой смеси соединений с использованием общепринятых методов (например хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ)). Альтернативно, целевые оптические изомеры могут быть получены взаимодействием соответствующих оптически активных исходных веществ в условиях, которые не вызывают рацемизацию, или дериватизацией, например гомохиральной кислотой, с последующим разделением диастереомерных производных общепринятыми способами (например ВЭЖХ, хроматографией на силикагеле), либо могут быть получены с использованием ахиральных исходных веществ и хиральных реагентов. Все стереоизомеры входят в объем изобретения.

Соединения по изобретению могут быть выделены из реакционных смесей общепринятыми способами.

Соединения по изобретению полезны, поскольку они обладают фармакологической активностью у человека и животных. Они показаны в качестве фармацевтических средств для применения в (профилактическом) лечении аутоиммунных, воспалительных, пролиферативных и гиперпролиферативных заболеваний и иммунологически опосредованных заболеваний, включая отторжение трансплантированных органов или тканей и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Примерами этих состояний являются:

(1) **(дыхательные пути)** заболевания дыхательных путей, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ); астму, такую как
 5 бронхиальная, аллергическая, наследственная, приобретенная астма и пневмокониоз, в частности хроническая или застарелая астма (например поздняя астма или повышенная реактивность дыхательных путей); бронхит;
 10 острый, аллергический, атрофический ринит и хронический ринит, включая хронический казеозный ринит, гипертрофический ринит, гнойный ринит, сухой ринит и медикаментозный ринит; мембранный ринит, включая крупозный,
 15 фибринозный и псевдомембранный ринит и туберкулезный ринит; сезонный ринит, включая нервный ринит (сенную лихорадку) и вазомоторный ринит; саркоидоз, легкие фермера и родственные заболевания, пневмосклероз и идиопатическую интерстициальную пневмонию;

(2) **(кости и суставы)** ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилоартрит,
 25 псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезнь Бехчета, синдром Шегрена и системный склероз;

(3) **(кожа)** псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит и другие экзематозные дерматиты, себорейный дерматит, плоский лишай, пузырчатка,
 30 буллезная пузырчатка, врожденный буллезный эпидермолиз, крапивница, воспаления кожных сосудов, васкулиты, эритемы, кожные эозинофилии, увеит, гнездная алопеция и весенний конъюнктивит;

(4) **(желудочно-кишечный тракт)** целиакия, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит,
 35 пищевые аллергии, которые обладают удаленными от кишечника эффектами, например мигрень, ринит и экзема;

(5) **(другие тканевые и системные заболевания)** рассеянный склероз, атеросклероз, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД),
 45 эритематозная волчанка, системная волчанка, эритематоз, тиреоидит Хашимото, тяжелая миастения, диабет типа I, нефротический синдром, эозинофильный фасцит, синдром повышенного IgE, лепроматозная лепра, синдром Сезари и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;

(6) (отторжение аллотрансплантата) острое и хроническое, например после трансплантации почки, сердца, печени, легкого, костного мозга, кожи и роговицы; и хроническая болезнь трансплантат против хозяина; и

(7) рак.

Соответственно, согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено здесь выше, для применения в терапии.

В другом аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь выше, в производстве лекарства для использования в терапии.

В контексте настоящего изобретения термин «терапия» также включает «профилактику», если нет конкретных указаний обратного. Термины «терапевтический» и «терапевтически» следует понимать соответственно.

Предполагается, что профилактика особенно уместна для лечения людей, которые прежде имели эпизод рассматриваемого заболевания или состояния или которые по другой причине считаются имеющими повышенный риск такого заболевания или состояния. Субъектами группы риска развития конкретного заболевания или состояния обычно являются те, кто имеют семейную историю данного заболевания или состояния или те, кто были идентифицированы с помощью генетического тестирования или скрининга как особенно склонные к развитию данного заболевания или состояния.

Согласно изобретению предложен также способ осуществления иммуносупрессии (например при лечении отторжения аллотрансплантата), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь выше.

Далее, согласно изобретению предложен также способ лечения или снижения риска заболевания дыхательных путей (например астмы или ХОБЛ) у пациента, страдающего указанным заболеванием или имеющего риск указанного заболевания, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь выше.

Разумеется, для вышеупомянутых терапевтических применений вводимая дозировка будет варьировать в зависимости от применяемого

соединения, от режима введения, от желаемого лечения и от конкретного расстройства. Однако обычно для осуществления иммуносупрессии суточная дозировка соединения формулы (I) будет находиться в пределах от 0,1 мг/кг, предпочтительно от 0,3 мг/кг, более предпочтительно от 0,5 мг/кг и еще более предпочтительно от 1 мг/кг, вплоть до 30 мг/кг включительно. Для лечения заболеваний дыхательных путей суточная дозировка соединения формулы (I) обычно будет находиться в пределах от 0,001 мг/кг до 30 мг/кг.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать сами по себе, но, как правило, их будут вводить в форме фармацевтической композиции, в которой соединение формулы (I)/соль/сольват (активный ингредиент) присутствует совместно с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем. В зависимости от режима введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99% масс. (процентов по массе), более предпочтительно менее 80% масс., например от 0,10 до 70% масс., и еще более предпочтительно менее 50% масс. активного ингредиента, где все проценты даны в пересчете на общую массу композиции.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложена также фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено здесь выше, совместно с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

Согласно изобретению предложен также способ приготовления фармацевтической композиции по изобретению, включающий смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь выше, с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить местно (например в легкое и/или в дыхательные пути, либо на кожу) в форме растворов, суспензий, гептафторалкановых аэрозолей и сухих порошковых препаратов, или системно, например пероральным введением в форме таблеток, капсул, сиропов, порошков или гранул, или парентеральным введением в форме растворов или суспензий, или подкожным введением, или ректальным введением в форме суппозитория, либо трансдермально.

Способность соединений ингибировать РМА/иономицин-стимулированную пролиферацию моноклеарных клеток периферической крови можно оценить, используя, например, методику, изложенную ниже.

Изобретение иллюстрируется приведенными ниже примерами, в которых, если не указано иное:

(1) упаривание осуществляли на вакуумном роторном испарителе, и процедуры обработки проводили после удаления остаточных твердых веществ, таких как высушивающие агенты, путем фильтрования;

(2) операции проводили при температуре окружающей среды, то есть при температуре в пределах 18-25°C, и в атмосфере инертного газа, такого как аргон или азот;

(3) выходы даны только для иллюстрации, и они не обязательно являются максимально достижимыми;

(4) структуры конечных продуктов формулы 1 подтверждали методами ядерного (как правило, протонного) магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектральными методами; значения химического сдвига протонного магнитного резонанса измеряли по дельта-шкале, и пиковые мультиплетности показаны следующим образом: s, синглет; d, дублет; t, триплет; m, мультиплет; br, широкий; q, квартет; quin, квинтет;

(5) промежуточные соединения, как правило, не полностью характеризовали, и их чистоту оценивали по результатам тонкослойной хроматографии (ТСХ), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), масс-спектрометрии (МС), инфракрасного (ИК) или ЯМР анализа;

Сокращения:

2,3-Дихлор-5,6-дициано-1,4-

бензохинон	DDQ
------------	-----

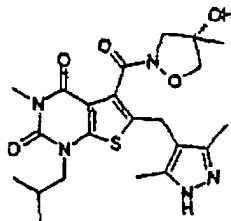
Диметилформамид	ДМФ
-----------------	-----

Тетрагидрофуран	ТГФ
-----------------	-----

Изобретение иллюстрируют приведенные ниже примеры.

Пример 1

(S)-2-[[6-[(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол



а) 2-[[[(2S)-2-Метилоксиранил]метокси]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион

Смесь N-гидроксифталимида (5,3 г), [(2S)-2-метилоксиран-2-ил]метил-3-нитробензолсульфоната (5,9 г) и триэтиламина (10,6 мл) в дихлорметане (15 мл) перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Эту реакционную смесь наливали на силикагелевую колонку и элюировали дихлорметаном с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде белого твердого вещества (3,1 г).

МС (ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении)) 234 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1.63 (3H, s), 2.69 (1H, d), 2.76 (1H, d), 4.17 (1H, d), 4.21 (1H, d), 7.73-7.78 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m).

б) 2-[[[(2R)-3-Хлор-2-гидрокси-2-метилпропил]окси]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион

Продукт стадии (а) (3,0 г) обрабатывали концентрированной соляной кислотой (12 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Смесь распределяли между водой и дихлорметаном, органические вещества высушивали и очищали хроматографией (EtOAc) с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде белого твердого вещества (3,3 г).

δ ¹H_{DMF} 1.29 (3H, s), 3.67 (1H, d), 3.76 (1H, d), 4.09 (1H, d), 4.15 (1H, d), 7.86 (4H, s), 5.24 (1H, s).

в) Метилловый эфир 2-[[[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-бензойной кислоты

Получали из раствора продукта стадии (б) (3,3 г) в метаноле (25 мл), который обрабатывали триэтиламино (3,4 мл) и нагревали в атмосфере азота с обратным холодильником в течение 1 часа. Эту смесь концентрировали до сухости и очищали хроматографией, элюируя градиентом от дихлорметана до 5% метанола в дихлорметане. Хиральную чистоту продукта повышали путем перекристаллизации дважды из ацетонитрила с получением соединения,

указанного в подзаголовке, в виде белого твердого вещества (1,92 г).

ВЭЖХ (9010THIP.M) колонка AD Chiracel 50 мм, ee (избыток энантиомера) >99%

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.52 (3H, s), 3.59 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.88 (1H, d), 4.04 (1H, s), 4.34 (1H, d), 3.92 (3H, s), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.62 (1H, t), 8.00 (1H, d).

г) Гидрохлорид (4S)-4-метил-4-изоксазолидинола

Получали из раствора продукта стадии (в) (4,9 г) в 2 н. соляной кислоте (30 мл), который нагревали в атмосфере азота с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения осадок удаляли фильтрованием, и жидкости концентрировали до сухости в вакууме. Остаток растирали с ацетонитрилом с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде белого твердого вещества (1,79 г).

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.42 (3H, s), 3.29 (1H, d), 3.41 (1H, dD), 3.87 (1H, d), 4.05 (1H, dd).

д) Метилловый эфир 6-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К раствору метилового эфира 6-(бромметил)-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты (1,0 г) в хлороформе (25 мл) добавляли гидрат ацетилацетоната цинка (0,73 г), и эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. После охлаждения эту смесь энергично перемешивали с насыщенным бикарбонатом натрия, затем органические вещества собирали и обрабатывали 35% водным гидразином (1,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь промывали водой и очищали хроматографией (этилацетат) с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде белого твердого вещества (1,04 г).

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.93 (6H, d), 2.21-2.26 (1H, m), 2.21 (6H, s), 3.39 (3H, s), 3.68 (2H, d), 3.90 (2H, s), 3.96 (3H, s).

е) Мононатриевая соль 6-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получали из раствора продукта стадии (д) (19,0 г) и гидроксида натрия (2,52 г) в ТГФ (400 мл), воде (35 мл) и метаноле (60 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 24 часов осадок

отфильтровывали и промывали холодным ТГФ с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде белого твердого вещества (17,2 г).

δ $^1\text{H}_{\text{D}_2\text{O}}$ 0.90 (6H, d), 2.18 (6H, s), 2.20 (1H, non), 3.34 (3H, s), 3.72-3.77 (2H, d), 3.89 (2H, s).

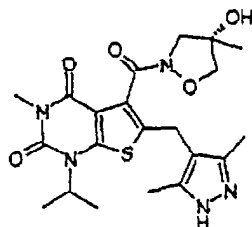
ж) (4S)-2-[[6-[(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол

Суспензию продукта стадии (е) (200 мг), продукта стадии (г) (81 мг) и Руброл (332 мг) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали триэтиламинол (0,20 мл), и эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Затем реакционную смесь очищали хроматографией как с нормальной фазой (0%-10% метанол в дихлорметане), так и с обращенной фазой (5%-95% метанол в 0,1% водном ацетате аммония) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (90 мг).

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ (диметилсульфоксид) 130°C, 0.90 (6H, d), 1.41 (3H, s), 2.08 (6H, s), 2.18 (1H, non), 3.23 (3H, s), 3.67 (2H, d), 3.59-3.72 (3H, m), 3.77-3.82 (1H, m), 3.78 (2H, s), 4.92 (1H, s), 11.67 (1H, s).

Пример 2

(S)-2-[[6-[(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол



а) Метилловый эфир 6-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили как в примере 1, стадия (д), используя метилловый эфир 6-(бромметил)-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты.

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.53 (6H, d), 2.21 (6H, s), 3.36 (3H, s), 3.89 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.47 (1H, s).

б) Мононатриевая соль 6-[(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили, используя способ примера 1, стадия (е), и продукт стадии (а).

δ $^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 1.44 (6H, d), 2.10 (6H, s), 3.17 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.32 (1H, s).

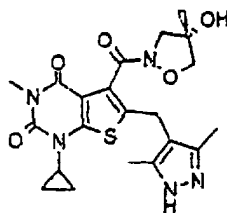
в) (4*S*)-2-[[6-[(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол

Получили, используя способ примера 1, стадия (ж), используя продукт стадии (б) и продукт примера 1, стадия (г).

δ $^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 130°C, 1.41 (3H, s), 1.46 (6H, d), 2.09 (6H, s), 3.20 (3H, s), 3.60-3.72 (3H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.46 (1H, sep), 4.94 (1H, s), 11.71 (1H, s).

Пример 3

1-Циклопропил-6-[(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-5-[[4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



а) 3-Этил-4-метилвый эфир 2-(циклопропиламино)-5-метил-3,4-тиофендикарбоновой кислоты

К раствору этилового эфира (трифенилфосфоранилиден)-уксусной кислоты (15 г) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) добавляли изотиоцианато-циклопропан (4,4 г), и эту смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 20 ч. Этой реакционной смеси давали возможность охладиться до температуры окружающей среды, после чего ее охлаждали до -78°C, а затем добавляли раствор метилового эфира 3-бром-2-оксо-бутановой кислоты (8,7 г) в безводном тетрагидрофуране (10 мл). Полученной смеси давали возможность нагреться до температуры окружающей среды, а затем кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч, затем при температуре окружающей среды в течение 2 суток. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали диэтиловым эфиром. Собранный

органический экстракт высушивали над сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (95:5), а затем растирали с изогексаном/диэтиловым эфиром (8:2) с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (7,5 г).

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.66 (2H, m), 0.75 (2H, m), 1.26 (3H, t), 2.27 (3H, s), 2.56 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.08 (2H, quartet), 7.55 (1H, bs).

б) Метилловый эфир 1-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидро-6-метил-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К суспензии изоцианата серебра (4,4 г) в безводном толуоле (30 мл) добавляли ацетилхлорид (1,8 мл) по каплям в течение 5 мин, и полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение 35 мин. Затем добавляли раствор продукта стадии (а) (7,5 г) в безводном толуоле (5 мл), и эту смесь перемешивали в течение 20 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, и осадок отфильтровывали. Полученный фильтрат промывали раствором бикарбоната натрия, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное масло (9 г) обрабатывали раствором метоксида натрия (21 мл 25% масс. раствора в метаноле), и эту реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, и полученное масло распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой отделяли и фильтровали с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (3,16 г).

МС (ЭРИ (электрораспылительная ионизация)) 281 [M+H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.96 (2H, m), 1.06 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.01 (1H, m), 3.78 (3H, s), 11.26 (1H, bs).

в) Метилловый эфир 1-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидро-3,6-диметил-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К раствору продукта стадии (б) (3,15 г) в безводном диметилформамиде (40 мл) добавляли карбонат калия (1,9 г) и метилйодид (0,84 мл). Эту смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение 3 суток. Смесь вливали в воду, и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением соединения, указанного в

подзаголовке, в виде твердого вещества (2,8 г).

МС (ЭРИ) 295 $[M+H]^+$

δ $^1H_{DMCO}$ 1.01 (2H, m), 1.05 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.80 (3H, s).

г) Метилловый эфир 6-(бромметил)-1-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К суспензии продукта стадии (в) (2,8 г) в этилацетате (50 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,9 г) и азобис-изобутиронитрил (0,1 г). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 ч, затем давали ей возможность охладиться. Эту смесь последовательно промывали холодным 0,5 М раствором гидроксида натрия, затем водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с холодным диэтиловым эфиром с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (2,8 г).

δ $^1H_{CDCl_3}$ 1.10 (2H, m), 1.24 (2H, m), 3.03 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.68 (2H, s).

д) Метилловый эфир 1-циклопропил-6-[(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили из продукта стадии (г), следуя методике примера 1, стадия (д), с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества.

МС (ЭРИ) 389 $[M+H]^+$

δ $^1H_{DMCO}$ 0.93 (2H, m), 1.04 (2H, m), 2.07 (6H, m), 3.02 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 12.12 (1H, bs).

е) Мононатриевая соль 1-циклопропил-6-[(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили из продукта стадии (д), следуя методике примера 1, стадия (е), с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества.

МС (ЭРИ) 375 $[M+H]^+$

δ $^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 0.84 (2H, m), 1.02 (2H, m), 2.06 (6H, s), 2.94 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.75 (2H, s), 11.98 (1H, bs).

ж) 1-Циклопропил-6-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-[[[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

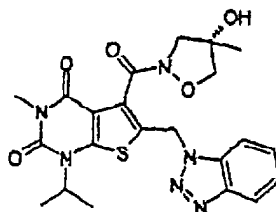
Получили из продукта стадии (е), следуя методике примера 1, стадия (ж), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества.

МС (ЭРИ) 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

δ $^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 0.93 (2H, m), 1.03 (2H, m), 1.37-1.42 (3H, m), 2.08 (6H, bs), 3.02 (1H, m), 3.15 (3H, m), 3.58-3.80 (6H, m), 5.41 (1H, br s).

Пример 4

(S)-2-[[6-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол

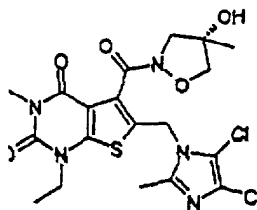


Получали способом примера 1, стадия (ж), используя 6-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновую кислоту (0,15 г), что дало указанное в заголовке соединение в виде пены (0,042 г).

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.51 (9H, m inc H_2O), 3.34 (3H, s), 3.47 (1H, d), 3.82 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.52 (1H, bm), 4.54 (1H, d), 5.34 (1H, s), 6.00 (2H, dd), 7.38 (1H, t), 7.49 (1H, t).

Пример 5

(S)-2-[[6-[(4,5-Дихлор-2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-1-этил-3-метил-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол

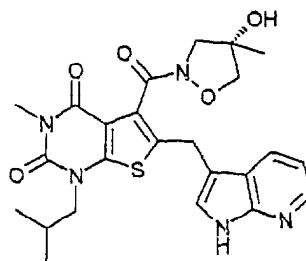


Получали способом примера 1, стадия (ж), используя 6-[(4,5-дихлор-2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-1-этил-3-метил-2,4-диоксо-
 5 тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновую кислоту, что дало соединение, указанное в заголовке (0,094 г), т. пл. 130-133°C.

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.38 (3H, t), 1.52 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.43 (1H, d),
 3.38 (1H, d), 3.96 (1H, d), 4.00 (2H, m), 4.46 (1H, d), 5.23 (2H, dd), 5.27 (1H, s).

10 Пример 6

5-[[[(4*S*)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-
(2-метилпропил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)тиено[2,3-
 15 *d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



а) Метилловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-
 25 2,4-диоксо-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-
5-карбоновой кислоты

К раствору 7-азаиндола (0,78 г) в безводном ТГФ (30 мл) добавляли 2,5 М
 30 *n*-BuLi в гексанах (2,6 мл) по каплям при 10°C в атмосфере азота. После
 перемешивания этой смеси в течение 15 мин добавляли 1,0 М хлорид цинка в
 эфире (6,61 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
 35 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток разбавляли безводным
 толуолом (20 мл), затем добавляли метиловый эфир 6-(бромметил)-1,2,3,4-
 тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-
 40 карбоновой кислоты (2,0 г) в безводном толуоле (10 мл) и каталитическое
 количество йодида калия, и эту реакционную смесь перемешивали в
 атмосфере азота в течение 48 ч. Растворитель декантировали, разбавляли
 45 водой и экстрагировали этилацетатом, органические экстракты промывали
 водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и
 упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной
 50 хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (1:1), с
 получением соединения, указанного в подзаголовке (1,37 г).

МС (ЭРИ) 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

б) 1,2,3,4-Тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-6-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновая кислота

К раствору продукта стадии (а) в ТГФ (15 мл) и метаноле (7,5 мл) добавляли 1 н. гидроксид натрия (7,5 мл), и эту смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч. Смесь подкисляли 2,5 н. соляной кислотой и экстрагировали дихлорметаном, органические экстракты промывали водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (1,22 г).

МС (ЭРИ) 413 [M+H]⁺

в) 5-[[[(4S)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(2-метилпропил)-6-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

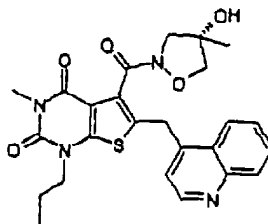
Получали из продукта стадии (б) способом примера 1, стадия (ж), что дало соединение, указанное в заголовке, в виде твердого вещества.

МС (ХИАД) 427 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0.82-0.85 (6H, m), 1.33-1.45 (3H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 3.16-3.20 (3H, m), 3.37-3.99 (6H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 5.45-5.48 (1H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.42-7.43 (1H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.18-8.19 (1H, m), 11.52-11.55 (1H, m).

Пример 7

(4S)-4-метил-2-[[[1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-2,4-диоксо-1-пропил-6-(4-хинолинилметил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-изоксазолидинол

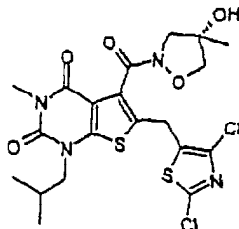


Получили способом примера 1, стадия (ж), используя натриевую соль 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-2,4-диоксо-1-пропил-6-(4-хинолинилметил)-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты и продукт стадии (г) примера 1.

δ $^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 120°C, 0.85 (3H, t), 1.39 (3H, s), 1.66 (2H, sex), 3.23 (3H, s), 3.63-3.87 (6H, m), 4.59 (2H, s), 5.03 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.74 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.83 (1H, s).

Пример 8

(4S)-2-[[6-[(2,4-дихлор-5-тиазолил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол



а) Этиловый эфир 6-[2,4-дихлор-5-тиазолил)гидроксиметил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К раствору этил-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксилата (1,5 г), 2,4-дихлортиазол-5-карбоксальдегида (1,75 г) и DMPU (1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон) (1,2 мл) в ТГФ (25 мл) при -78°C добавляли LDA (диизопропиламид лития) (10 ммоль). Добавляли уксусную кислоту (3 мл), и смеси оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. Затем эту смесь распределяли между этилацетатом и водой, органические вещества собирали, высушивали над сульфатом магния и концентрировали до сухости. Остаток очищали хроматографией с нормальной фазой (3:1 изогексан:этилацетат) с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде желтой пены (0,45 г).

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.98 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.40 (3H, t), 2.22-2.35 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.76 (3H, d), 3.81 (1H, d), 4.40-4.47 (2H, m), 6.30 (1H, s).

б) Этиловый эфир 6-[2,4-дихлор-5-тиазолил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Раствор продукта со стадии (а) (0,45 г) в дихлорметане (2 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл) и триэтилсиланом (1,5 мл). Затем этот раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов.

Смесь концентрировали до сухости, и остаток очищали хроматографией на SiO_2 (4:1 изогексан:этилацетат) с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде желтого масла (294 мг).

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.98 (6H, d), 1.42 (3H, t), 2.27 (1H, non), 3.39 (3H, s), 3.75 (2H, d), 4.24 (2H, s), 4.46 (2H, q).

в) Натриевая соль 6-[2,4-дихлор-5-тиазолил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили способом примера 1, стадия (е), используя продукт стадии (б).

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.92 (6H, d), 2.18 (1H, non), 3.27 (3H, s), 3.75 (2H, d), 4.50 (2H, s).

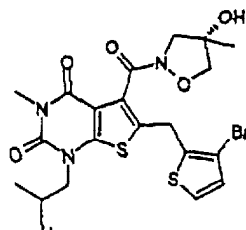
г) (4S)-2-[[6-[(2,4-дихлор-5-тиазолил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол

Получили способом примера 1, стадия (ж), используя продукт стадии (в) и продукт примера 1, стадия (г).

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 120°C, 0.93 (6H, d), 1.40 (3H, s), 2.22 (1H, non), 3.23 (3H, s), 3.65-3.81 (6H, m), 4.25 (2H, s), 5.02 (1H, s).

Пример 9

(4S)-2-[[6-[(3-Бром-2-тиенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол



а) Этиловый эфир 6-[(3-бром-2-тиенил)гидроксиметил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили согласно способу примера 8, стадия (а), используя 3-бром-2-тиофенкарбоксальдегид.

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.96 (3H, d), 0.97 (3H, d), 1.38 (3H, t), 2.27 (1H, non), 3.39 (3H, s), 3.66 (1H, d), 3.71 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 4.38-4.46 (2H, m), 6.38 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.35 (1H, d).

б) Этиловый эфир 6-[(3-бром-2-тиенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили согласно способу примера 8, стадия (б), используя продукт стадии (а).

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.96 (6H, d), 1.42 (3H, t), 2.25 (1H, non), 3.39 (3H, s), 3.72 (2H, d), 4.32 (2H, s), 4.47 (2H, q), 6.96 (1H, d), 7.23 (1H, d).

в) Натриевая соль 6-[(3-бром-2-тиенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили согласно способу примера 1, стадия (е), используя продукт стадии (б).

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.87 (6H, d), 2.16 (1H, non), 3.21 (3H, s), 3.66 (2H, d), 4.20 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.53 (1H, d).

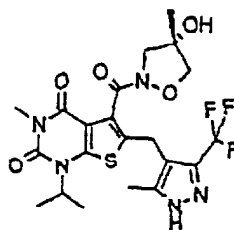
г) (4S)-2-[[6-[(3-Бром-2-тиенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол

Получили способом примера 1, стадия (ж), используя продукт стадии (в) и продукт примера 1, стадия (г).

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 120°C, 0.91 (6H, d), 1.40 (3H, s), 2.19 (1H, non), 3.23 (3H, s), 3.65-3.81 (6H, m), 4.24 (2H, s), 5.00 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.51 (1H, d).

Пример 10

5-[[[(4S)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



а) 1,2,3,4-Тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновая кислота

К суспензии метилового эфира 6-(бромметил)-1,2,3,4-тетрагидро-3-

метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты (1,4 г) в хлороформе (15 мл) добавляли ацетат цинка (0,82 г) и 1,1,1-трифтор-2,4-пентандион (0,55 мл). Эту смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, затем давали ей возможность охладиться, разбавляли дихлорметаном и промывали раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Полученное масло растворяли в этаноле (15 мл) и обрабатывали моногидратом гидразина (0,24 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, растворяли в ацетонитриле (10 мл), обрабатывали 2 М раствором HCl (10 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывая водой, а затем диэтиловым эфиром, с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (0,68 г).

МС (ЭРИ) 431 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.44 (6H, d), 2.22 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.36 (1H, bs), 13.44 (1H, bs).

б) 5-[[[(4S)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

К суспензии продукта стадии (а) (0,2 г) в безводном диметилформамиде (3 мл) добавляли триэтиламин (0,29 мл), 1-гидроксибензотриазол (0,078 г), а затем диэтилхлорфосфат (0,075 мл), и эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 1 ч 15 мин. Добавляли гидрохлорид (4S)-4-метил-4-изоксазолидинола (0,07 г), и эту реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном/метанолом (98:2), а затем дихлорметаном/метанолом (96:4), с

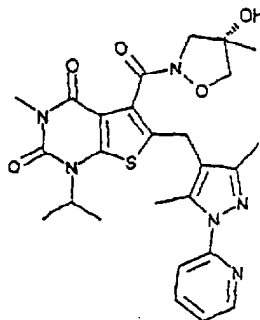
получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества (0,11 г).

МС (ЭРИ) 516 $[M+H]^+$

$^1H_{дмсо}$ 1.24-1.38 (3H, m), 1.44 (6H, s), 2.20 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.37 (1H, bs), 5.23-5.42 (1H, m), 13.38 (1H, bs).

Пример 11

6-[[[3,5-Диметил-1-(2-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-5-[[[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3- σ]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



а) Метилловый эфир 6-[[[3,5-диметил-1-(2-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксотииено[2,3- σ]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получали из метилового эфира 6-(бромметил)-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3- σ]пиримидин-5-карбоновой кислоты, гидрата ацетилацетоната цинка и 2-гидразинопиридина способом примера 1, стадия (д), что дало соединение, указанное в подзаголовке.

МС (ЭРИ) 468 $[M+H]^+$

$^1H_{дмсо}$ 1.45 (6H, d), 2.16 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.40 (1H, s, br), 7.31-7.34 (1H, m), 7.79-7.82 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m).

б) 6-[[[3,5-Диметил-1-(2-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксотииено[2,3- σ]пиримидин-5-карбоновая кислота

Получали из продукта стадии (а) способом примера 6, стадия (б), что дало соединение, указанное в подзаголовке, в виде твердого вещества.

МС (ЭРИ) 454 $[M+H]^+$

в) 6-[[[3,5-Диметил-1-(2-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-5-[[[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-

метилэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

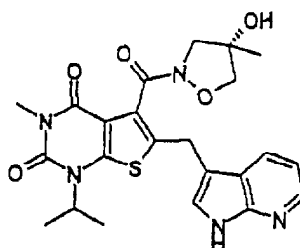
Получали из продукта стадии (б) способом примера 1, стадия (ж), что
 5 дало соединение, указанное в заголовке, в виде твердого вещества.

МС (ХИАД) 539 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.23-1.46 (9H, m), 2.17-2.18 (3H, m), 2.55-2.58 (3H, m), 3.18-3.19
 10 (3H, m), 3.57-3.94 (6H, m), 4.38 (1H, s, br), 5.42 (1H, d), 7.30-7.34 (1H, m), 7.81
 (1H, d), 7.93-7.97 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m).

Пример 12

**5-[[[(4*S*)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-
 15 (1-метилэтил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-тиено[2,3-
d]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион**



**а) Натриевая соль 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-
 25 диоксо-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-
 карбоновой кислоты**

Получали из метилового эфира 6-(бромметил)-1,2,3,4-тетрагидро-3-
 30 метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты
 (0,45 г, 1,20 ммоль) и 7-азаиндола (0,17 г, 1,44 ммоль), используя способ
 35 примера 6, стадия (а). Остаток очищали хроматографией на силикагеле,
 элюируя градиентом от 50% этилацетата в изогексане до 100% этилацетата с
 получением бесцветного масла (0,27 г). 0,1 г этого масла растворяли в ТГФ (2
 40 мл) и обрабатывали 1 М раствором гидроксида натрия (0,8 мл) и 0,5 мл
 метанола. Через 5 часов появился осадок, который отфильтровывали,
 промывали ТГФ, затем эфиром с получением соединения, указанного в
 подзаголовке, в виде бледно-желтого твердого вещества.

МС (ЕС) 399 [M+H]⁺

**б) 5-[[[(4*S*)-4-Гидрокси-4-метилизоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-
 50 (1-метилэтил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-тиено[2,3-
d]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион**

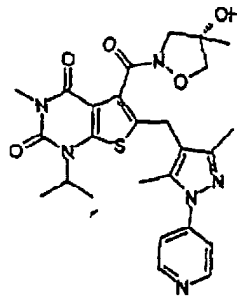
Получали из продукта примера 12, стадия (а) (0,2 г), и продукта примера 1, стадия (г) (0,08 г), используя способ примера 1, стадия (ж). Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (от 95% до 50% водного 0,1% ацетата аммония в ацетонитриле) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белой пены (0,1 г).

МС (ХИАД) 484,1642 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.23-1.44 (9H, d+s), 3.18 (3H, s), 3.4-4.4 (7H, ряд млн⁻¹), 5.45 (1H, bs), 7-7.06 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.93-7.99 (1H, m), 8.18-8.20 (1H, d), 11.53 (1H, s).

Пример 13

(4S)-2-[[6-[[3,5-Диметил-1-(4-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол



а) Этиловый эфир 6-[[3,5-диметил-1-(4-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К раствору продукта примера 2, стадия (а), (500 мг) в ацетонитриле (5 мл) добавляли гидрохлорид 4-хлорпиридина (550 мг). Затем эту смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 100 Вт и 140°C в течение 20 минут. Смесь концентрировали до сухости, и остаток очищали хроматографией на SiO₂ (от EtOAc до 20% MeOH в EtOAc) с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде белого твердого вещества (200 мг).

¹H_{CDCl₃} 1.55 (6H, d), 2.27 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.46 (1H, s), 7.49 (2H, dd), 8.69 (2H, dd).

б) Натриевая соль 6-[[3,5-диметил-1-(4-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили способом примера 1, стадия (е), используя продукт стадии (а).

¹H_{ДМСО} 1.45 (6H, d), 2.21 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.32

(1H, s), 7.62 (2H, dd), 8.63 (2H, dd).

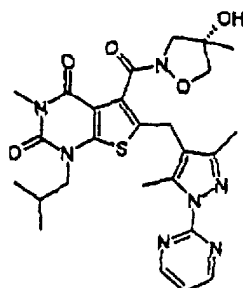
**в) (4S)-2-[[6-[[3,5-Диметил-1-(4-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-
d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол**

Получили способом примера 1, стадия (ж), используя продукт стадии (б) и продукт примера 1, стадия (г).

$^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 120°C, 1.40 (3H, s), 1.48 (6H, d), 2.18 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.65 (1H, s), 3.70 (2H, d), 3.80 (1H, d), 3.89 (2H, s), 4.47 (1H, sep), 7.55 (2H, d), 8.62 (2H, d).

Пример 14

**(4S)-2-[[6-[[3,5-Диметил-1-(2-пиримидинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-
d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол**



**а) Этиловый эфир 6-[[3,5-диметил-1-(2-пиримидинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-
d]пиримидин-5-карбоновой кислоты**

Получили согласно способу примера 13, стадия (а), используя 2-хлорпиримидин.

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.52 (6H, d), 2.31 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.98 (5H, s), 4.45 (1H, s), 7.19 (1H, t), 8.78 (2H, d).

**б) Натриевая соль 6-[[3,5-диметил-1-(4-пиримидинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-
d]пиримидин-5-карбоновой кислоты**

Получили способом примера 1, стадия (е), используя продукт стадии (а).

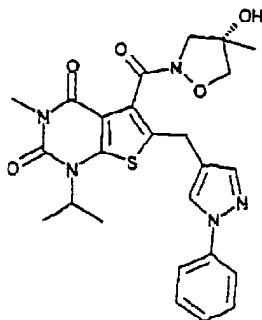
$^1\text{H}_{\text{D}_2\text{O}}$ 1.49 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.98 (1H, s), 4.45 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.86 (2H, s).

в) (4S)-2-[[6-[[3,5-Диметил-1-(4-пиримидинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-

d[пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол

Получили способом примера 1, стадия (ж), используя продукт стадии (б).

$^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 120°C, 1.40 (3H, s), 1.47 (6H, d), 2.18 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.63-3.72 (3H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 4.46 (1H, sep), 4.98 (1H, s), 7.38 (1H, t), 8.81 (2H, d).

Пример 15**5-[[[(4S)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион****а) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-6-[гидрокси(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты**

К раствору этилового эфира 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты (2,0 г), 1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксальдегида (1,39 г) и 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинона (1,63 г) в безводном ТГФ (35 мл) добавляли 2,0 М раствор LDA (3,72 мл) при -78°C в атмосфере азота, и полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли ледяную уксусную кислоту (1,5 мл), смеси давали нагреться до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (4:1), а затем изогексаном/этилацетатом (1:1), с получением соединения, указанного в подзаголовке (2,32 г).

МС (ЭРИ) 469 [M+H]⁺

б) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-5-

карбоновой кислоты

Раствор продукта стадии (а) (2,32 г), трифторуксусной кислоты (10 мл) и триэтилсилана (5 мл) в дихлорметане (5 мл) нагревали при 40°C в атмосфере азота в течение 24 часов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток разбавляли водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты промывали водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (9:1), а затем изогексаном/этилацетатом (4:1), с получением соединения, указанного в подзаголовке (2,11 г).

МС (ЭРИ) 453 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.26 (3H, t), 1.47 (6H, d), 3.19 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.29 (2H, q), 4.37 (1H, s, br), 7.28-7.32 (1H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.40 (1H, s).

в) 1,2,3,4-Тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновая кислота

Получали из продукта стадии (б) способом примера 6, стадия (б), что дало соединение, указанное в подзаголовке, в виде твердого вещества.

МС (ЭРИ) 425 [M+H]⁺

г) 5-[[[4S)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

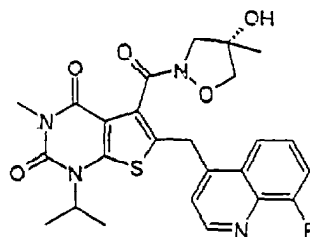
К раствору продукта стадии (в) (0,5 г), продукта примера 1, стадия (г), (0,18 г) и 1-гидроксибензотриазола (0,36 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,36 мл) и гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (0,45 г), и эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты последовательно промывали 1,0 н. гидроксидом натрия и водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом/метанолом (99:1), а затем этилацетатом/метанолом (49:1), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества (0,14 г).

МС (ХИАД) 496 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.46-1.52 (6H, m), 3.18-3.20 (3H, m), 3.51-4.12 (6H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 4.62-4.79 (1H, m), 5.48-5.56 (1H, m), 7.30 (1H, t), 7.49 (2H, t), 7.64-7.68 (1H, m), 7.79 (2H, d), 8.39 (1H, s).

Пример 16

6-[(8-Фторхинолин-4-ил)метил]-5-[[[(4S)-4-гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]карбонил]-1-изопропил-3-метилтиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



а) 8-Фтор-4-метилхинолин

К раствору 2-фторанилина (25 мл) в этаноле (185 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (21 мл), гексагидрат хлорида железа(III) (111 г) и хлорид цинка(II) (4,1 г), и полученную смесь нагревали до 60°C. Метилвинилкетон (25 мл) добавляли по каплям в течение 45 мин, затем эту смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться, затем выпаривали при пониженном давлении. Полученное в результате масло подщелачивали до pH 12 2М раствором гидроксида натрия, фильтровали через Arbocel, а затем водный слой экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/диэтиловым эфиром (3:1), а затем изогексаном/диэтиловым эфиром (2:1), с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (8,25 г).

МС (ЭРИ) 162 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 2.72 (3H, s), 7.28 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.77 (1H, d), 8.83 (1H, d).

б) 8-Фтор-4-хинолинкарбоксальдегид

К раствору продукта стадии (а) (8,25 г) в диоксане (20 мл) при 70°C

добавляли по каплям в течение 20 минут раствор диоксида селена в диоксане (15 мл) и воде (5 мл). Эту реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч, а затем при температуре окружающей среды в течение 20 ч. К полученной смеси добавляли этилацетат, и суспензию сливали с твердого металлического селена. Затем органический слой упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/диэтиловым эфиром (1:1), с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (3,61 г).

МС (ЭРИ) 176 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 7.54 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.83 (1H, d), 8.82 (1H, d), 9.26 (1H, d), 10.52 (1H, s).

в) Этиловый эфир 6-[(8-фтор-4-хинолинил)гидроксиметил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К раствору этилового эфира 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты (1,5 г), продукта стадии (б) (1,2 г) и 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1*H*)-пиримидинона (1,3 мл) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли свежеприготовленный раствор LDA (2,4 мл 2,5 М *n*-BuLi, 0,92 мл диизопропиламина в безводном ТГФ (10 мл)) при -78°C в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли ледяную уксусную кислоту (3 мл), смеси давали нагреться до комнатной температуры, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (x2). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (80:20), а затем изогексаном/этилацетатом (60:40), после чего изогексаном/этилацетатом (25:75), с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (0,81 г).

МС (ЭРИ) 472 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.40 (3H, t), 1.46 (6H, d), 3.35 (3H, s), 3.76 (1H, d), 4.36 (1H, bs), 4.48 (2H, quartet), 6.74 (1H, d), 7.44 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.93 (1H, d), 9.06 (1H, d).

г) Этиловый эфир 6-[(8-фтор-4-хинолинил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К дегазированному раствору продукта стадии (в) (0,8 г) в безводном ТГФ (15 мл) в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,85 мл) и трифторуксусный ангидрид (0,4 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. К этой смеси добавляли 10% палладий на угле (0,1 г) в атмосфере азота, а затем подвергали гидрогенизации при давлении 4 бар (400 кПа) и температуре окружающей среды в течение 20 ч. Эту смесь фильтровали через слой целита в атмосфере азота, промывая этилацетатом, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученное маслянистое твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром:этилацетатом 95:5, фильтровали в атмосфере азота, промывали диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (0,42 г).

МС (ЭРИ) 456 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.37 (3H, t), 1.54 (6H, d), 3.37 (3H, s), 4.42 (2H, quartet), 4.45 (1H, bs), 4.60 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.43 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.95 (1H, d).

д) Натриевая соль 6-[(8-фтор-4-хинолинил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К дегазированному раствору продукта стадии (г) (0,42 г) в ТГФ (6 мл)/метаноле (1 мл) в атмосфере азота добавляли 1 н. раствор гидроксида натрия (1,4 мл), и эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром (x2), а затем растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (0,36 г).

МС (ЭРИ) 428 [M+H]⁺

¹H_{DMF-d₅} 1.38 (6H, d), 4.25 (1H, bs), 4.56 (2H, s), 7.55 (2H, m), 7.63 (1H, d), 8.47 (1H, m), 8.86 (1H, d).

е) 6-[(8-Фторхинолин-4-ил)метил]-5-[[*(4S)*-4-гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]карбонил]-1-изопропил-3-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

К суспензии продукта стадии (д) (175 мг) в дихлорметане (3 мл) добавляли 1-гидроксibenзотриазол (66 мг), и эту смесь перемешивали при

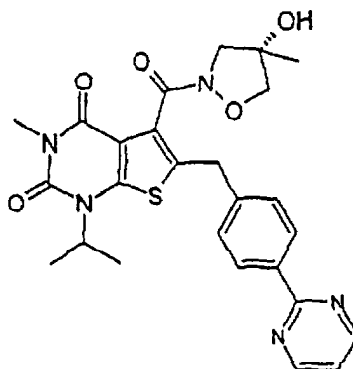
температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 20 мин. Добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (95 мг), и эту смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли продукт примера 1, стадия (г), (70 мг) и триэтиламин (0,07 мл), и эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 72 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном/метанолом (98:2), и дополнительно очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (от 95% до 50% водного 0,1% ацетата аммония в ацетонитриле) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (45 мг).

МС (ЭРИ) 513 $[M+H]^+$

$^1H_{DMCO}$ 1.16-1.35 (3H, m), 1.43 (6H, m), 3.19 (3H, m), 3.57-3.82 (4H, m), 4.37 (1H, bs), 4.60 (2H, m), 5.22-5.48 (1H, m), 7.61 (3H, m), 8.11 (1H, m), 8.91 (1H, d).

Пример 17

5-{[(4S)-4-Гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]карбонил}-1-изопропил-3-метил-6-(4-пиримидин-2-илбензил)тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



а) 4-(2-Пиримидинил)-бензальдегид

К дегазированной суспензии 4-формилфенилбороновой кислоты (100 мг), 2-бромпиридина (107 мг) и карбоната натрия (212 мг) в ацетонитриле (2 мл)/воде (2 мл) добавляли свежеприготовленный тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (40 мг), и эту смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 20 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x2).

Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (75:25), с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (90 мг).

б) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-6-[гидрокси[4-(2-пиримидинил)фенил]метил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили из продукта стадии (а) способом примера 16, стадия (в), с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде пены.

МС (ЭРИ) 481 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.36 (3H, t), 1.55 (6H, d), 3.36 (3H, s), 3.50 (1H, d), 4.39 (2H, quartet), 4.51 (1H, bs), 6.19 (1H, d), 7.21 (1H, t), 7.60 (2H, d), 8.46 (2H, d), 8.82 (2H, d).

в) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[4-(2-пиримидинил)фенил]метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Раствор продукта со стадии (б) (1,37 г) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (10 мл) и триэтилсианом (10 мл). Затем этот раствор нагревали с обратным холодильником в течение 48 часов в атмосфере азота. Смеси давали возможность охладиться, концентрировали до сухости и подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным раствором карбоната натрия (x4), затем водой (x1), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в изогексане в течение 24 ч, фильтровали и промывали изогексаном с получением твердого вещества (800 мг).

К быстро перемешиваемому раствору этого твердого вещества (800 мг) в ацетоне (15 мл) добавляли по каплям насыщенный раствор перманганата калия в ацетоне (1 мл) до образования темно-коричневой суспензии. Эту смесь перемешивали на открытом воздухе при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Добавляли дополнительное количество насыщенного раствора перманганата калия в ацетоне (0,5 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин (это повторяли еще дважды). Полученную смесь фильтровали через Arbocel, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Arbocel

суспендировали в ацетоне, фильтровали и объединяли с вышеуказанным остатком и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (1:1), с

МС (ЭРИ) 465 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.38 (3H, t), 1.55 (6H, d), 3.37 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.46 (2H, quartet), 4.50 (1H, bs), 7.18 (1H, t), 7.39 (2H, d), 8.42 (2H, d), 8.78 (2H, d).

г) Моногидрохлорид 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[[4-(2-пиримидинил)фенил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К суспензии продукта стадии (в) (560 мг) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 2М раствор соляной кислоты (5 мл), и эту смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Смеси давали возможность охладиться, и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали в вакуумной печи при 50°C в течение 20 ч с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (440 мг).

МС (ЭРИ) 437 [M+H]⁺

¹H_{DMF-d₅} 1.45 (6H, d), 3.23 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.44 (1H, bs), 7.45 (3H, m), 8.36 (2H, d), 8.90 (2H, d).

д) 5-[[[(4S)-4-Гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]карбонил]-1-изопропил-3-метил-6-(4-пиримидин-2-илбензил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

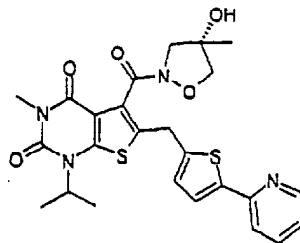
Получали из продукта стадии (г) способом примера 16, стадия (е), что дало соединение, указанное в заголовке, в виде твердого вещества.

МС (ЭРИ) 522 [M+H]⁺

¹H_{DMF-d₅} 1.33-1.38 (3H, m), 1.46 (6H, m), 3.19 (3H, s), 3.64-4.15 (6H, m), 4.44 (1H, bs), 5.45 (1H, bs), 7.44 (3H, m), 8.33 (2H, d), 8.89 (2H, d).

Пример 18

5-[[[(4S)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-(2-пиридинил)-2-тиенил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



а) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-6-[гидрокси-[(5-(2-пиридинил)-2-тиенил)метил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили, следуя методике примера 15 (а), с использованием 5-(2-пиридинил)-2-тиофенкарбоксальдегида.

МС (ЭРИ) 486 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.35 (3H, t), 1.58 (6H, d), 3.37 (3H, s), 3.42 (1H, d), 4.40 (2H, q), 4.55 (1H, b), 6.37 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.63 (2H, d), 7.69 (1H, td), 8.55 (1H, m).

б) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[(5-(2-пиридинил)-2-тиенил)метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили из продукта стадии (а), следуя методике примера 15, стадия (б).

МС (ЭРИ) 470 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.40 (3H, t), 1.55 (6H, d), 3.37 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.4-4.5 (1H, b), 4.45 (2H, s, q), 6.94 (1H, d), 7.14 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.67 (1H, td), 8.54 (1H, d).

в) 1,2,3,4-Тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[(5-(2-пиридинил)-2-тиенил)метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновая кислота

Получали из продукта стадии (б) способом примера 6, стадия (б), что дало соединение, указанное в подзаголовке, в виде твердого вещества.

МС (ЭРИ) 442 [M+H]⁺

г) 5-[[[(4*S*)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[(5-(2-пиридинил)-2-тиенил)метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

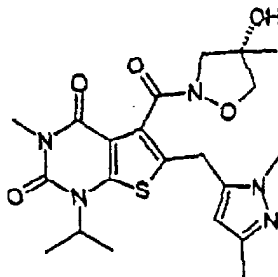
Получили из продукта стадии (в) способом примера 15, стадия (г).

МС (ХИАД) 540 [M+H]⁺

$^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 1.48 (3H, s), 1.53 (6H, t), 2.32 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.43 (1H, d), 3.86 (1H, d), 3.97 (2H, dd), 4.52 (2H, m), 5.41 (1H, s), 7.19 (1H, t), 8.77 (2H, d).

Пример 19

6-[(1,3-Диметил-1H-5-пиразолил)метил]-5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



а) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-6-[(1,3-диметил-(1H-5-пиразолил)метил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили, следуя методике примера 15 (а), с использованием 1,3-диметилпиразол-5-карбоксальдегида.

МС (ЭРИ) 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 1.33 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.24 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.35 (2H, m), 4.56 (1H, b), 6.06 (1H, s), 6.13 (1H, d).

б) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[(1,3-диметил-(1H-5-пиразолил)метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили из продукта стадии (а), следуя методике примера 15, стадия (б).

МС (ЭРИ) 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 1.39 (3H, t), 1.55 (6H, d), 2.24 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.43 (2H, q), 4.50 (1H, b), 5.94 (1H, s).

в) 1,2,3,4-Тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[(1,3-диметил-(1H-5-пиразолил)метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновая кислота

Получили из продукта стадии (б) способом примера 6, стадия (б), что дало соединение, указанное в подзаголовке, в виде твердого вещества.

МС (ЭРИ) 377 [M+H]⁺

г) 5-[[[(4S)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[(1,3-диметил-1H-5-пиразолил)метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

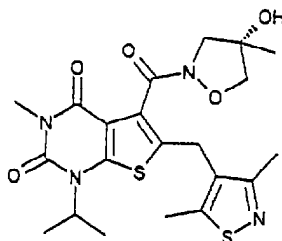
Получили из продукта стадии (в) способом примера 15, стадия (г).

МС (ХИАД) 462 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.42 (3H, s), 1.48 (6H, t), 2.08 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.29 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.74 (3H, m), 4.08 (2H, m), 4.44 (1H, bm), 5.42 (1H, s), 5.92 (1H, s).

Пример 20

6-[(3,5-Диметил-4-изотиазолил)метил]-5-[[[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



а) Этиловый эфир 6-[(3,5-диметил-4-изотиазолил)гидроксиметил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили способом примера 15, стадия (а), используя этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты и 3,5-диметил-4-изотиазолкарбоксальдегид.

МС (ЭРИ) 438 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.04 (3H, t), 1.51-1.54 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.68-3.88 (2H, m), 4.61 (1H, s, br), 6.01 (1H, d), 6.75 (1H, d).

б) Этиловый эфир 6-[(3,5-диметил-4-изотиазолил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили из продукта стадии (а) способом примера 15, стадия (б).

МС (ЭРИ) 422 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.25 (3H, t), 1.45 (6H, d), 2.29 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.21 (2H, q), 4.40 (1H, s, br).

в) 6-[(3,5-Диметил-4-изотиазолил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновая кислота

Раствор продукта стадии (б) (0,26 г) в ацетонитриле (10 мл) и 2,5 н. соляной кислоте (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Его концентрировали в вакууме, разбавляли водой и экстрагировали в дихлорметан. Органические экстракты промывали водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в подзаголовке.

МС (ЭРИ) 394 [M+H]⁺

г) 6-[(3,5-Диметил-4-изотиазолил)метил]-5-[[4*S*]-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

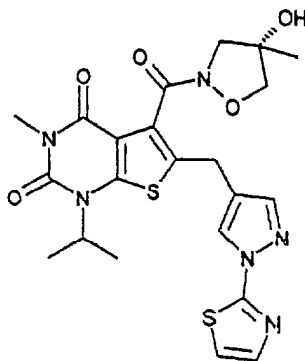
Получили из продукта стадии (в) способом примера 10, стадия (б).

МС (ХИАД) 479 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.31-1.46 (9H, m), 2.30-2.32 (3H, m), 2.47-2.48 (3H, m), 3.17-3.18 (3H, m), 3.42-4.02 (6H, m), 4.36 (1H, s, br), 5.41 (1H, d).

Пример 21

5-[[4*S*]-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[1-(2-тиазолил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



а) Этиловый эфир 1-(дифенилметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты

Суспензию этилового эфира 1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 г), бензгидрилхлорида (1,9 мл) и карбоната калия (1,48 г) в безводном 1-метил-2-пирролидиноне (10 мл) нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение 6 ч. Эту суспензию разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом.

Органические экстракты промывали водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя

¹H_{CDCl₃} 1.32 (3H, t), 4.27 (2H, q), 6.77 (1H, s), 7.10-7.12 (4H, m), 7.32-7.40 (10H, m), 7.74 (1H, s), 7.99 (1H, s).

б) 1-(Дифенилметил)-1H-пиразол-4-карбоксальдегид

К раствору продукта стадии (а) в безводном ТГФ (40 мл) добавляли 1,1М раствор гидрида алюминия в ТГФ (10 мл) по каплям при 0°C в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ее осторожно вливали в воду, смешивали с этилацетатом и фильтровали. Смесь экстрагировали этилацетатом, органические экстракты промывали водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетоне (6 мл), и раствор охлаждали до 10°C, затем обрабатывали раствором триоксида хрома (0,66 г) в воде (4 мл) и серной кислоте (0,53 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (9:1), а затем изогексаном/этилацетатом (3:1), с получением соединения, указанного в подзаголовке (1,2 г).

¹H_{DMCO} 7.05 (1H, s), 7.19-7.22 (4H, m), 7.32-7.42 (6H, m), 8.08 (1H, s), 9.81 (1H, s).

в) Этиловый эфир 6-[[1-(дифенилметил)-1H-пиразол-4-ил]гидроксиметил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили из продукта стадии (б) и этилового эфира 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты способом примера 15, стадия (а).

МС (ЭРИ) 559 [M+H]⁺

г) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-(1H-пиразол-4-илметил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой

КИСЛОТЫ

Получили из продукта стадии (в) способом примера 15, стадия (б).

МС (ЭРИ) 377 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.28 (3H, t), 1.46 (6H, d), 3.19 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.30 (2H, q), 4.48 (1H, s, br), 7.51 (2H, s).

д) 1,2,3,4-Тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[[1-(2-тиазолил)-1H-пиразол-4-илметил]тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновая кислота

К раствору продукта стадии (г) (500 мг) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 2-бромтиазол (0,24 мл). Затем эту смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 200 Вт и 140°C в течение 20 минут. Смесь охлаждали, разбавляли ацетонитрилом (5 мл), добавляли 2,5 н. HCl (5 мл), и эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждали, выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и перекристаллизовывали из ДМФ с получением соединения, указанного в подзаголовке (0,1 г).

МС (ЭРИ) 432 [M+H]⁺

е) 5-[[[(4S)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[1-(2-тиазолил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

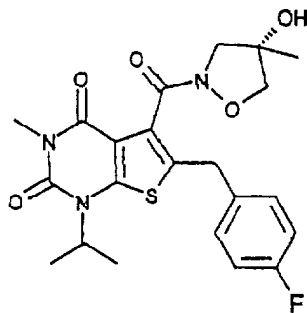
Получили из продукта стадии (д) способом примера 10, стадия (б).

МС (ХИАД) 517 [M+H]⁺

¹H_{ДМСО} 1.31-1.48 (9H, m), 3.19-3.20 (3H, m), 3.36-4.06 (6H, m), 4.48 (1H, s, br), 5.43-5.46 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.74-7.80 (1H, m), 8.37-8.44 (1H, m).

Пример 22

6-[(4-Фторфенил)метил]-5-[[[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



а) Этиловый эфир 6-[(4-фторфенил)гидроксиметил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили способом примера 15, стадия (а), используя этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты и 4-фторбензальдегид.

МС (ЭРИ) 421 [M+H]⁺

б) Этиловый эфир 6-[(4-фторфенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили из продукта стадии (а) способом примера 15, стадия (б).

МС (ЭРИ) 405 [M+H]⁺

¹H_{дмсо} 1.18 (3H, t), 1.45 (6H, d), 3.18 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.28 (2H, q), 4.43 (1H, s, br), 7.15-7.19 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m).

в) 6-[(4-Фторфенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновая кислота

Получили из продукта стадии (б) способом примера 20, стадия (в).

МС (ЭРИ) 377 [M+H]⁺

г) 6-[(4-Фторфенил)метил]-5-[[4*S*]-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

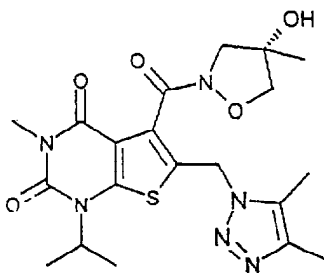
Получили из продукта стадии (в) способом примера 10, стадия (б).

МС (ХИАД) 462 [M+H]⁺

¹H_{дмсо} 1.23-1.26 (9H, m), 3.19-3.24 (3H, m), 3.56-4.10 (6H, m), 4.45 (1H, s, br), 5.43 (1H, s), 7.15 (2H, t), 7.30-7.37 (2H, m).

Пример 23

5-[[4*S*]-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-(1*H*-1,2,3-триазол-1-илметил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-

2,4(1H,3H)-дион

а) Метилвый эфир 6-(азидометил)-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

К раствору метилового эфира 6-(бромметил)-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты (0,5 г) в ацетонитриле (4 мл) добавляли раствор азидата натрия (0,95 г) в ацетонитриле (1 мл) и воде (0,5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. Эту смесь разбавляли водой и экстрагировали в этилацетат. Органические экстракты промывали водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (0,39 г).

МС (ЭРИ) 338 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.63 (6H, d), 3.38 (3H, s), 3.98 (1H, d), 4.54 (2H, s), 4.68 (1H, s, br).

б) Метилвый эфир 6-[(4,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Смесь продукта стадии (а) (0,39 г), фенилвинилсульфоксида (1,0 г) и хлорбензола (10 мл) нагревали при 130°C в течение 8 ч. Ее охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (4:1), а затем изогексаном/этилацетатом (1:1), с получением соединения, указанного в подзаголовке (0,39 г).

МС (ЭРИ) 364 [M+H]⁺

¹H_{DMF-d₅} 1.48 (6H, d), 3.18 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.51 (1H, s, br), 5.82 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.13 (1H, s).

в) 6-[(4,5-Диметил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновая

кислота

Получили из продукта стадии (б) способом примера 20, стадия (в).

МС (ЭРИ) 350 [M+H]⁺

г) 5-[[[(4S)-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-илметил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

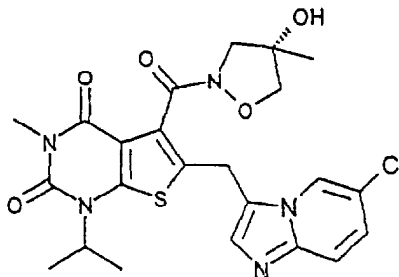
Получили из продукта стадии (в) способом примера 10, стадия (б).

МС (ХИАД) 435 [M+H]⁺

¹H_{дмсо} 1.23-1.49 (9H, m), 3.18-3.19 (3H, m), 3.37-3.99 (4H, m), 4.49 (1H, s, br), 5.43-5.52 (1H, m), 5.60-5.81 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.07-8.18 (1H, m).

Пример 24

6-[[[(6-Хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил]-5-[[[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



а) Этиловый эфир 6-[[[(6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)гидроксиметил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили из этилового эфира 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты и 6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксальдегида способом примера 15, стадия (а).

МС (ЭРИ) 477 и 479 [M+H]⁺

¹H_{дмсо} 1.02 (3H, t), 1.52 (6H, dd), 3.91-3.99 (2H, m), 4.58 (1H, s, br), 6.49 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.48 (1H, s), 7.67 (1H, d), 8.55 (1H, s).

б) Этиловый эфир 6-[[[(6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Получили из продукта стадии (а) способом примера 15, стадия (б).

МС (ЭРИ) 461 и 463 [M+H]⁺

¹H_{дмсо} 1.18 (3H, t), 1.44 (6H, d), 3.18 (3H, s), 4.26 (2H, q), 4.43 (1H, s, br),
4.54 (3H, s), 7.32 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 7.65 (1H, d), 8.57 (1H, s).

в) 6-[(6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*с*]пиримидин-5-карбоновая кислота

Получили из продукта стадии (б) способом примера 20, стадия (в).

МС (ЭРИ) 433 и 435 [M+H]⁺

г) 6-[(6-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-5-[[4(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-*с*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

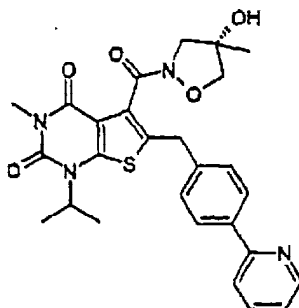
Получили из продукта стадии (в) способом примера 10, стадия (б).

МС (ХИАД) 518 и 520 [M+H]⁺

¹H_{дмсо} 1.32-1.44 (9H, m), 3.18-3.19 (3H, m), 3.64-3.83 (4H, m), 4.35-4.53 (3H, m), 5.45-5.46 (1H, m), 7.30 (1H, dd), 7.59-7.65 (2H, m), 8.64-8.71 (1H, m).

Пример 25

5-[[4(4S)-4-Гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[4-(2-пиридинил)фенил]метил]-тиено[2,3-*с*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



а) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-6-[гидрокси[4-(2-пиридинил)фенил]метил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*с*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Диизопропиламид лития, только что приготовленный путем добавления *n*-бутиллития (1,1 мл, 2,5 М в гексанах) к раствору диизопропиламина (0,46 мл) в сухом тетрагидрофуране в атмосфере азота при 0°C и перемешивания в течение 20 мин, добавляли к раствору этилового эфира 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-*с*]пиримидин-5-карбоновой кислоты (0,7 г), 4-(2-пиридил)бензальдегида (0,52 г) и DMPU (0,57 мл) в сухом

тетрагидрофуране в атмосфере азота при -78°C . Эту реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 4 часов, затем гасили ледяной уксусной кислотой (10 мл) и оставляли стоять до достижения комнатной температуры. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (дважды). Органические экстракты промывали рассолом, высушивали над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (1/1), с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде бледно-желтой пены (0,47 г).

МС (ES) 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 1.15-1.23 (3H, t), 1.47-1.53 (6H, d), 3.17 (3H, s), 4.16-4.24 (2H, q), 4.55 (1H, bs), 5.97-5.98 (1H, d), 6.82-6.84 (1H, d), 7.32-7.37 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, d), 7.84-7.96 (2H, m), 8.05-8.08 (2H, d), 8.64-8.66 (1H, d).

б) Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[[4-(2-пиридинил)фенил]метил]-тиено[2,3-*c'*]пиримидин-5-карбоновой кислоты

Продукт стадии (а) (0,47 г), растворенный в дихлорметане (2 мл), обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл) и триэтилсианом (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Дихлорметан и трифторуксусную кислоту выпаривали. Добавляли воду, и реакционную смесь подщелачивали карбонатом натрия, затем экстрагировали дихлорметаном (дважды). Органические экстракты промывали рассолом, высушивали над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном/этилацетатом (3/2), с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде бесцветного масла, которое затвердевало (0,39 г).

МС (ES) 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 1.23-1.28 (3H, t), 1.44-1.46 (6H, d), 3.18 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.27-4.31 (2H, q), 4.33 (1H, bs), 7.32-7.36 (1H, m), 7.36-7.38 (2H, d), 7.85-7.89 (1H, t), 7.93-7.95 (1H, d), 8.04-8.06 (2H, d), 8.64-8.66 (1H, d).

в) 1,2,3,4-Тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-6-[[4-(2-пиридинил)фенил]метил]-тиено[2,3-*c'*]пиримидин-5-карбоновая кислота

Получали из раствора продукта стадии (б) (0,39 г) в ацетонитриле (15 мл), который обрабатывали 2М соляной кислотой (4 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч. Смесь концентрировали до сухости.

Остаток растирали с водой, фильтровали и промывали эфиром, затем высушивали в вакуумной печи при 55°C с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде белого твердого вещества (0,22 г).

МС (ЕС) 436 [M+H]⁺

г) 5-[[[(4S)-4-Гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[4-(2-пиридинил)фенил]метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

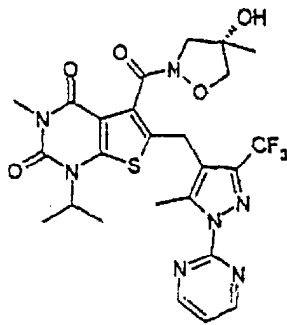
К раствору продукта стадии (в) (0,22 г) в дихлорметане добавляли оксалилхлорид (0,132 мл), а затем 2 капли диметилформамида в атмосфере азота. Эту реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане, затем добавляли к раствору гидрохлорида (4S)-4-гидрокси-4-метилизоксазолидина (0,14 г) и триэтиламина (0,3 мл) в дихлорметане. Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду. Реакционную смесь расслаивали, и органические экстракты высушивали над MgSO₄, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 4% метанолом в дихлорметане, затем снова этилацетатом. В конце осуществляли еще одну очистку ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя ацетонитрилом/0,2% NH₃ в воде, с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,1 г).

МС (ХИАД) 521,1860 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.52-1.56 (9H, m), 3.35 (3H, s), 3.42-3.46 (1H, d), 3.86-4.01 (2H, ABq), 4.18 (2H, s), 4.52-4.56 (2H, d+bs), 5.42 (1H, s), 7.21-7.24 (1H, m), 7.34-7.42 (2H, d), 7.69-7.78 (2H, m), 7.78-7.94 (2H, d), 8.67-8.69 (1H, d).

Пример 26

(4S)-4-Метил-2-[[1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-1-(2-пиримидинил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-2,4-диоксотено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-изоксазолидинол



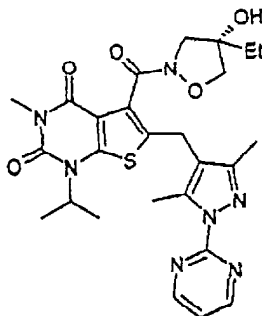
Смесь продукта примера 10, стадия (б) (279 мг), 2-бромпиридина (300 мг), йодида меди(I) (95 мг), *транс*-циклогександиамина (55 мг) и карбоната калия (300 мг) в диоксане (2 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Эту реакционную смесь концентрировали до сухости и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от этилацетата до 10% метанола/этилацетата, а затем ВЭЖХ с обращенной фазой, с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (105 мг).

МС (ХИАД, регистрация положительных ионов) 494 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 120°C 1.40 (3H, s), 1.47 (6H, d), 2.53 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.64-3.72 (3H, m), 3.80 (1H, d), 4.07 (2H, s), 4.46 (sep, 1H), 7.59 (1H, t), 8.94 (2H, d).

Пример 27

(4S)-2-[[6-[[3,5-Диметил-1-(2-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксотieno[2,3-d]пиридин-5-ил]карбонил]-4-этил-4-изоксазолидинол



а) (S)-([2-Этилоксиранил]метил)-3-нитро-бензолсульфонат

Смесь 2-этилпроп-2-ен-1-ола (1,5 г), порошкообразных 3Å молекулярных сит (620 мг) и (-)-D-диэтилтартрата (177 мкл) перемешивали в дихлорметане (35 мл) в атмосфере азота в течение 24 часов. Эту смесь охлаждали до -20°C и добавляли тетраизопропоксид титана (265 мкл). После перемешивания в течение 2 часов при -20°C добавляли гидропероксид кумола (6,4 мл), и еще через 2 часа реакционной смеси давали нагреться до -5°C, после чего ее

гасили медленным добавлением триметилфосфита (3,4 мл). Затем последовательно добавляли триэтиламин (3,7 мл), DMAP (265 мг) и раствор 3-нитробензолсульфонилхлорида (3,95 г) в дихлорметане (25 мл), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Эту реакционную смесь наливали на силикагель и элюировали дихлорметаном с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде желтого масла (4,8 г).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.91 (3H, t), 1.61 (1H, sex), 1.81 (1H, sex), 2.68 (1H, d), 2.70 (1H, d), 4.09 (1H, d), 4.31 (1H, d), 7.81 (1H, t), 8.25 (1H, ddd), 8.53 (1H, ddd), 8.77 (1H, t).

б) 2-[[[(2S)-2-Этилоксиранил]метокси]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион

Соединение, указанное в подзаголовке, получили способом примера 1, стадия (а), с использованием продукта стадии (а).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.04 (3H, t), 1.89 (1H, dq), 2.11 (1H, dq), 2.72 (1H, d), 2.75 (1H, d), 4.22 (1H, d), 4.25 (1H, d), 7.72-7.77 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m).

в) 2-[[[(2R)-3-Хлор-2-гидрокси-2-этилпропил]окси]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион

Соединение, указанное в подзаголовке, получили способом примера 1, стадия (б), используя продукт стадии (б).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.01 (3H, t), 1.71 (1H, dq), 1.75 (1H, dq), 3.70 (1H, d), 3.75 (1H, d), 4.08 (1H, d), 4.50 (1H, d), 7.75-7.80 (2H, m), 7.84-7.88 (2H, m).

г) Метилловый эфир 2-[[[(4S)-4-гидрокси-4-этил-2-изоксазолидинил]карбонил]-бензойной кислоты

Соединение, указанное в подзаголовке, получили способом примера 1, стадия (в), используя продукт стадии (в).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.09 (3H, t), 1.82 (2H, q), 2.01 (1H, s), 3.59 (1H, d), 3.84 (1H, d), 3.92 (3H, s), 3.94 (1H, d), 4.32 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.62 (1H, t), 7.99 (1H, d).

ВЭЖХ (9010THIP.M) колонка Khromasil DMB 4,6x250 мм, ee (избыток энантиомера) >99%

д) Гидрохлорид (4S)-4-этил-4-изоксазолидинола

Соединение, указанное в подзаголовке, получили способом примера 1, стадия (г), используя продукт стадии (г).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.94 (3H, t), 1.66-1.79 (2H, m), 3.28 (1H, d), 3.38 (1H, d), 3.90 (1H, d), 4.05 (1H, d).

е) (4S)-2-[[6-[[3,5-Диметил-1-(2-пиримидинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксотииено[2,3-

d[пириимдин-5-ил]карбонил]-4-этил-4-изоксазолидинол

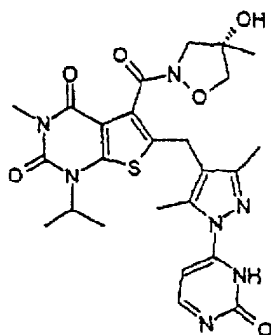
Соединение, указанное в заголовке, получили из продукта примера 11, стадия (б), способом примера 15, стадия (г).

МС (ХИАД, регистрация положительных ионов) 554 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 120°C 0.94 (3H, t), 1.47 (6H, d), 1.71 (2H, q), 2.18 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.74-3.8 (3H, m), 3.89 (2H, s), 4.46 (sep, 1H), 7.38 (1H, t), 8.81 (2H, d).

Пример 28

(4S)-2-[[6-[[1-(2,3-Дигидро-2-оксо-4-пириимдинил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксотииено[2,3-d]пириимдин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол



а) 6-[[1-(2,3-Дигидро-2-оксо-4-пириимдинил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксотииено[2,3-d]пириимдин-5-карбоновая кислота

Смесь продукта примера 2, стадия (б) (400 мг), 2,4-дихлорпириимдина (160 мг) и триэтиламина (310 мкл) в ацетонитриле (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Эту смесь промывали водой, и органические вещества концентрировали до сухости с получением соединения, указанного в заголовке, в виде коричневого масла (150 мг).

$\delta^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 1.45 (6H, d), 2.18 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.35 (s, 1H), 5.44 (1H, d), 7.34-7.41 (1H, m).

б) (4S)-2-[[6-[[1-(2,3-Дигидро-2-оксо-4-пириимдинил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксотииено[2,3-d]пириимдин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинол

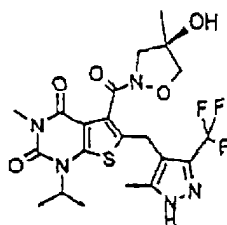
Соединение, указанное в заголовке, получили из продукта стадии (а), используя способ примера 15, стадия (г).

МС (ХИАД, регистрация положительных ионов) 556 [M+H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ 120°C 1.40 (3H, s), 1.47 (6H, d), 2.17 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.66-3.80 (4H, m), 3.88 (2H, s), 4.46 (sep, 1H), 6.13 (1H, d), 7.87 (2H, d).

Пример 29

5-[[*(4R)*-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



5-[[*(4R)*-4-Гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

К суспензии продукта примера 10, стадия (а) (0,130 мг) и гидрохлорида (*(4R)*-4-метил-4-изоксазолидинола (42 мг, получен способом примера 1, стадии (а)-(г), с использованием [(2*R*)-2-метилоксиран-2-ил]метил-3-нитробензолсульфоната) в безводном ТГФ (6 мл) добавляли триэтиламин (120 мг), и эту смесь охлаждали в ледяной бане. Добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-триметилурония гексафторфосфат (120 мг), и эту смесь оставляли нагреваться, после чего ее перемешивали в течение 3 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток подвергали хроматографии (SiO_2 /1:1 CH_2Cl_2 -EtOAc) для осуществления первоначальной очистки. В результате дополнительной очистки ВЭЖХ с обращенной фазой получили соединение, указанное в заголовке, в виде твердого вещества (35 мг).

МС (ЭРИ) 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}_{\text{ДМСО}}$ (120°C) 1.40 (3H, s), 1.46 (6H, d), 2.18 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.6-3.75 (3H, br s+d), 3.81 (1H, d), 3.94 (2H, s), 4.5 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, br s).

CHN: Обнаружено: C 47,98%, H 4,69%, N 13,48%, S 5,98%.
 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ требует C 48,09%, H 4,8%, N 13,35%, S 6,11%.

Фармакологические данные

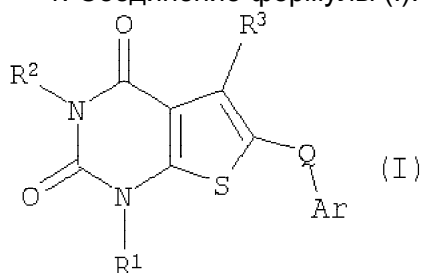
Ингибирование РМА/иономицин-стимулированной пролиферации мононуклеарных клеток периферической крови

Анализ на РМА/иономицин-стимулированную пролиферацию РВМС (моноклеонарные клетки периферической крови) проводили в 96-луночных микротитровальных планшетах с плоским дном. Соединения готовили в виде 10 мМ исходных растворов в диметилсульфоксиде. 50-Кратное разведение исходного раствора готовили в среде RPMI, и из этого раствора готовили серийные разведения. 10 мкл 50-кратно разведенного исходного раствора или его разведений добавляли в лунку с получением концентраций в анализе, начиная с 9,5 мкМ и снижая концентрацию. В каждую лунку помещали 1×10^5 РВМС, полученных из периферической крови человека от одного донора, в среде RPMI 1640, дополненной 10% человеческой сыворотки, 2 мМ глутамин и пенициллином/стрептомицином. Ацетат мириостат форбола (РМА) (конечная концентрация 0,5 нг/мл) и иономицин (конечная концентрация 500 нг/мл) добавляли к этим клеткам в дополненной среде RPMI1640 (как указано выше) так, чтобы конечный объем аналитической пробы составлял 0,2 мл. Клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере при 5% диоксида углерода в течение 72 часов. В течение последних 6 часов инкубации добавляли ^3H -тимидин (0,5 мКи). Затем определяли уровень радиоактивности, включенной клетками, и это было мерой пролиферации.

Было обнаружено, что соединения Примеров демонстрируют значение IA_{50} менее 1×10^{-6} М в вышеописанном тесте. Конкретно, в вышеописанном тесте соединения Примеров 5, 7 и 8 имели PIA_{50} 7,4; 8,6 и 9,0 соответственно.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



где R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-5} циклоалкил или C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^3 представляет собой группу CO-G , где G представляет собой 5- или 6-членное кольцо, содержащее атом азота и второй гетероатом, выбранный из кислорода, соседний с атомом азота, причем это кольцо возможно замещено по меньшей мере одной группой, выбранной из C_{1-4} алкила и гидроксила;

Q представляет собой CR^4R^5 , где R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, а R^5 представляет собой водород;

Ar представляет собой 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, где вплоть до 3 кольцевых атомов могут представлять собой гетероатомы, независимо выбранные из азота

и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из C₁₋₄алкила, галогена, галогеноалкила, дигалогеноалкила, тригалогеноалкила, оксо, гидроксид,

дополнительно Ar возможно может быть замещен 5-или 6-членным ароматическим кольцом, содержащим вплоть до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота и серы, и которое возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из C₁₋₄алкила, галогена, галогеноалкила, дигалогеноалкила, тригалогеноалкила, оксо, гидроксид;

и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой этил, пропил, бутил или циклопропил.

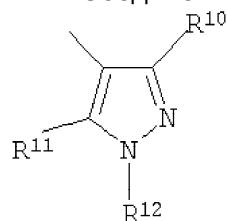
3. Соединение по п.1, где R² представляет собой метил.

4. Соединение по п.1, где Q представляет собой CH₂.

5. Соединение по п.1, где Ar представляет собой 5-членное ароматическое кольцо, содержащее два гетероатома, возможно замещенное как определено в п.1, или Ar представляет собой 9- или 10-членное бициклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома и возможно замещенное как определено в п.1, или фенил, возможно замещенный как определено в п.1.

6. Соединение по п.5, где Ar представляет собой тиенильное, пиразольное или тиазольное кольцо, каждое замещенное двумя или тремя алкильными, галогеновыми, трифторметильными заместителями и/или также замещено 2-пиримидинильной или 2-пиридинильной группой.

7. Соединение по п.5, где Ar представляет собой группу подформулы (i)



(i)

где R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из H, C₁₋₆алкила или галогеноC₁₋₆алкила, а R¹² выбран из H, C₁₋₆алкила или галогеноC₁₋₆алкила или 5-6-членной ароматической кольцевой системы, где вплоть до 3 кольцевых атомов могут представлять собой гетероатомы, независимо выбранные из серы и азота, причем это кольцо возможно может быть замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из C₁₋₄алкила, галогена, галогеноалкила, дигалогеноалкила, тригалогеноалкила, оксо, гидроксид.

8. Соединение по п.7, где R¹⁰ и R¹¹ представляют собой метил.

9. Соединение по п.7, где R¹² выбран из H, C₁₋₃алкила (такого как метил) или 5-6-членной ароматической кольцевой системы, где вплоть до 2 кольцевых атомов могут представлять собой гетероатомы, независимо выбранные из серы и азота, возможно замещенной оксо.

10. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из:

(S)-2-[[6-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинола,

(S)-2-[[6-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинола, 1-циклопропил-6-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-[[4S]-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,

(S)-2-[[6-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинола,

(S)-2-[[6-[(4,5-дихлор-2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-1-этил-3-

метил-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинола,
 5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(2-метилпропил)-6-
 (1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 (4S)-4-метил-2-[[1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-2,4-диоксо-1-пропил-6-(4-
 5 хиолинилметил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-изоксазолидинола,
 (4S)-2-[[6-[(2,4-дихлор-5-тиазолил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-
 метилпропил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-
 изоксазолидинола,
 (4S)-2-[[6-[(3-бром-2-тиенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(2-метилпропил)-
 10 2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинола,
 5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-
 [[5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-
 диона,
 6-[[3,5-диметил-1-(2-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-
 15 2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-
 диона,
 5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-(1H-
 пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 (4S)-2-[[6-[[3,5-диметил-1-(4-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-
 20 3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-
 изоксазолидинола,
 (4S)-2-[[6-[[3,5-диметил-1-(2-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-
 тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-
 метил-4-изоксазолидинола,
 25 5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-
 [(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 6-[(8-фторхиолин-4-ил)метил]-5-[(4S)-4-гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]
 карбонил]-1-изопропил-3-метилтиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 5-[(4S)-4-гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]карбонил]-1-изопропил-3-метил-6-(4-
 30 пиримидин-2-илбензил)тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-
 [(5-(2-пиридинил)-2-тиенил)метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 6-[(1,3-диметил-1H-5-пиразолил)метил]-5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]
 карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 35 6-[(3,5-диметил-4-изотиозолил)метил]-5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]
 карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-
 [[1-(2-тиазолил)-1H-пиразол-4-ил]метил]тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 6-[(4-фторфенил)метил]-5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-
 40 метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-
 (1H-1,2,3-триазол-1-илметил)тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 6-[(6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-5-[(4S)-4-гидрокси-4-метил-2-
 изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-
 45 диона,
 5-[(4S)-4-гидрокси-4-метилизоксазолидин-2-ил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-
 [[4-(2-пиридинил)фенил]метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона,
 (4S)-4-метил-2-[[1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-1-(2-
 пиримидинил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-
 50 5-ил]карбонил]-4-изоксазолидинола,
 (4S)-2-[[6-[[3,5-диметил-1-(2-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-
 тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-
 этил-4-изоксазолидинола,

(4S)-2-[[6-[[1-(2,3-дигидро-2-оксо-4-пиримидинил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-(1-метилэтил)-2,4-диоксотieno[2,3-d]пиримидин-5-ил]карбонил]-4-метил-4-изоксазолидинола,

5 5-[[[(4R)-4-гидрокси-4-метил-2-изоксазолидинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-6-[[5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-тиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона

и их фармацевтически приемлемых солей.

11. Соединение по любому из пп.1-10 для применения в ингибировании пролиферации мононуклеарных клеток периферической крови.

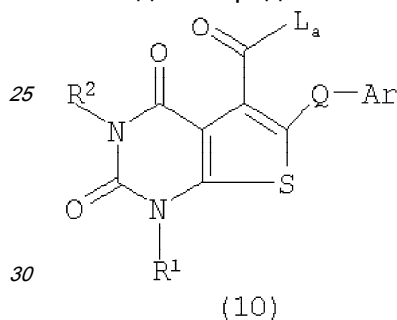
10 12. Фармацевтическая композиция для ингибирования пролиферации мононуклеарных клеток периферической крови, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-10 совместно с фармацевтическим носителем.

13. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10 в изготовлении лекарственного средства для осуществления иммуносупрессии.

14. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10 в изготовлении лекарственного средства для лечения или снижения риска заболевания дыхательных путей.

20 15. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, при котором проводят следующую реакцию:

когда R^3 представляет собой группу COG, взаимодействие соединения формулы (10):

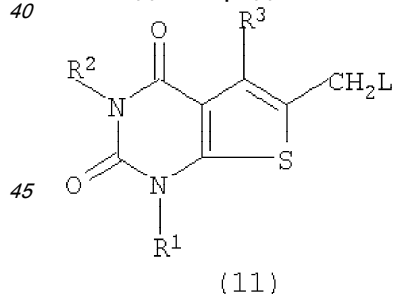


с G-H;

где L_a является уходящей группой, а R^1 , R^2 , G, Q и Ar такие, как определено в п.1, или представляют собой их защищенные производные, и возможно затем превращение соединения формулы (I) в еще одно соединение формулы (I) и/или образование его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

16. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, при котором проводят следующую реакцию:

когда Q представляет собой метилен, взаимодействие соединения формулы (II):

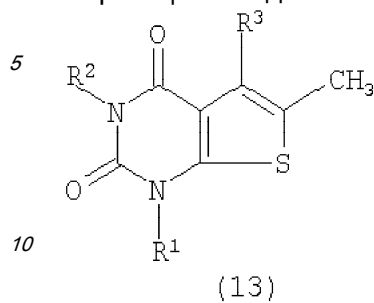


с соединением формулы Ar-H;

50 где L является уходящей группой, а R^1 , R^2 , R^3 и Ar такие, как определено в п.1, или представляют собой их защищенные производные, и возможно затем превращение соединения формулы (I) в еще одно соединение формулы (I) и/или образование его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

17. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, при котором проводят следующую реакцию:

реакцию соединения формулы (11) или (13)



с образованием Ar путем синтеза первичного кольца;

где L является уходящей группой, а R¹, R², R³ и Ar такие, как определено выше, или
 15 представляют собой их защищенные производные, и возможно затем превращение соединения формулы (I) в еще одно соединение формулы (I) и/или образование его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

20

25

30

35

40

45

50