

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 031222

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2018.12.28

(21) Номер заявки  
201790032

(22) Дата подачи заявки  
2013.05.03

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 38/04 (2006.01)

### (54) БИЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЁННЫЕ УРАЦИЛЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 12167231.5

(32) 2012.05.09

(33) EP

(43) 2017.05.31

(62) 201492040; 2013.05.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БАЙЕР ФАРМА  
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

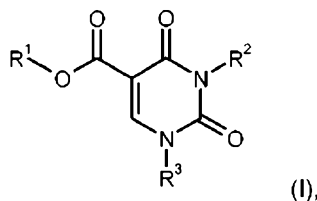
(72) Изобретатель:  
Фюрстнер Шанталь, Аккерштафф  
Енс, Штрауб Александр, Майер  
Хайнрих, Тинель Ханна, Циммерманн  
Катя, Терстееген Адриан, Зубов  
Дмитри, Каст Раймунд, Шамбергер  
Енс, Шефер Мартина, Бёрнген  
Кирстен (DE)

(74) Представитель:  
Беляева Е.Н. (BY)

(56) US-A1-2004102384  
WO-A2-2007150011

DANISHEFSKY SAMUEL J. ET AL.: "Total synthesis of octosyl acid A. Intramolecular Williamson reaction via a cyclic stannylene derivative", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 110, no. 22, 1 October 1988 (1988-10-01), pages 7434-7440, XP055066600, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja00230a024, page 7434; figure 3; compounds 23, 24

(57) Изобретение касается новых производных бициклически замещенных урацилов, представляющих собой соединения формулы (I)



а также их соли, способа их получения, их применения отдельно или в комбинациях для лечения и/или предупреждения заболеваний, а также их применения для приготовления лекарственных средств для лечения и/или предупреждения заболеваний.

B1

031222

031222

B1

Данная заявка касается новых производных бициклически замещенных урацилов, способа их получения, их применения отдельно или в комбинациях для лечения и/или предупреждения заболеваний, а также их применения для приготовления лекарственных средств для лечения и/или предупреждения заболеваний.

Химаза представляет собой химотрипсинподобную серинпротеазу, которая накапливается в виде высокомолекулярного комплекса с протеогликанами гепарина в секреторных везикулах тучных клеток. После активации тучных клеток химаза выделяется во внеклеточную матрицу и активируется.

Активизированные тучные клетки играют важную роль в заживлении ран и в таких воспалительных процессах, как, например, фиброзирование ран, ангиогенез и кардиальные изменения (Miyazaki и др., *Pharmacol. Ther.* 112 (2006), 668-676; Shiota и др., *J. Hypertens.* 21 (2003), 1823-1825). Увеличение количества тучных клеток наблюдают при сердечной недостаточности, инфаркте миокарда и ишемии, при атеросклеротических бляшках человека, а также при брюшной абдоминальной аневризме аорты (Kovanen и др., *Circulation* 92 (1995), 1084-1088; Libby and Shi, *Circulation* 115 (2007), 2555-2558; Bacani and Frishman, *Cardiol. Rev.* 14 (4) (2006), 187-193). Химаза-положительные тучные клетки также могут играть важную роль в сосудистой реконструкции дыхательных путей при астме и хронических обструктивных заболеваниях легких. Повышенное количество тучных клеток было обнаружено при проведении эндобронхиальной биопсии больных астмой (Zanini и др., *J. Allergy Clin. Immunol.* 120 (2007), 329-333). Кроме того, считают, что химаза способствует возникновению таких заболеваний почек, как диабетическая нефропатия и поликистозные заболевания почек (Huang и др., *J. Am. Soc. Nephrol.* 14 (7) (2003), 1738-1747; McPherson и др., *J. Am. Soc. Nephrol.* 15 (2) (2004), 493-500).

Химаза преимущественно участвует в выработке ангиотензина II в сердце, в стенке артерий, а также в легких, в то время как ангиотензинпревращающий фермент отвечает за возникновение пептида в системе кровообращения (Fleming I, *irc. Res.* 98 (2006), 887-896). Кроме того, химаза расщепляет ряд других субстратов патологического значения. Химаза приводит к разрушению таких внеклеточных матричных протеинов, как фибронектин, проколлаген и витронектин, и к разрывке фокальных адгезий. Он способствует активации и высвобождению TGF $\beta$  из латентной формы, что играет важную роль в возникновении гипертрофии и фиброза сердца. Фермент действует атерогенно, так как разрушает аполипопротеины и препятствует поступлению холестерина через липопротеиды высокой плотности (HDL). Действие химазы приводит к высвобождению и активации цитокина интерлейкина 1 с его провоспалительными свойствами. Кроме того, он способствует выработке эндотелия 1 (Bacani and Frishman, *Cardiol. Rev.* 14 (4) (2006), 187-193). Скопление химаза-положительных тучных клеток было обнаружено при проведении биопсии пациентов с атопическим дерматитом, болезнью Крона, хроническим гепатитом и циррозом печени, а также идиопатической интерстициальной пневмонией (Dogrell S.A., *Expert Opin. Ther. Patents* 18 (2008), 485-499).

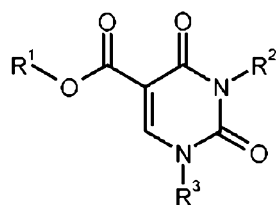
Возможность применения ингибиторов химазы для лечения различных заболеваний была доказана во время многочисленных исследований. Ингибирование химазы можно использовать для лечения инфаркта миокарда. Jin и др. (*Pharmacol. Exp. Ther.* 309 (2004), 409-417) показывают, что наложение лигатуры на коронарную артерию собаки приводит к желудочковой аритмии, а также повышенной выработке ангиотензина II и активности химазы в сердце. Внутривенное введение ингибитора химазы TY-501076 снижает активность химазы, а также концентрацию ангиотензина II в плазме и сдерживает возникновение аритмии. Положительное действие ингибирования химазы показано на модели инфаркта миокарда *in vivo* у хомяка. Лечение животных с помощью ингибитора химазы BCEAB уменьшает активность химазы, улучшает гемодинамику и снижает смертность (Jin и др., *Life Sci.* 71 (2002), 437-446). У сирийских хомяков, страдающих кардиомиопатией и имеющих повышенное количество тучных клеток в сердце, при оральном применении ингибитора химазы развитие фиброза сердца снизилось на 50% (Takai и др., *Япония J. Pharmacol.* 86 (2001), 124-126). В модели сердечной недостаточности, вызванной тахикардией, у собак ингибирование химазы с помощью SUN-C82257 привело к уменьшению количества тучных клеток и снижению развития фиброза сердца. Кроме того, после лечения улучшилась диастолическая функция сердца (Matsumoto и др., *Circulation* 107 (2003), 2555-2558).

Таким образом, ингибирование химазы представляет собой действующее начало в лечении заболеваний сердечного кровообращения, воспалительных и аллергических, а также различных фибротических заболеваний.

В WO 2007/150011 и WO 2009/049112 описан процесс получения пиримидинтрионов с заместителями глицина. WO 2008/056257 описывает триазиндионы в качестве модуляторов ГАМКВ-рецептора для лечения заболеваний центральной нервной системы. В WO 2008/103277 описаны различные азотные гетероциклы для лечения рака. WO 2009/156182 описывает производные урацила для подавления или уменьшения формирования резистентности при лечении цитостатическими средствами.

Задачей данного изобретения являлось получение новых веществ, которые действуют в качестве ингибиторов химазы и подходят для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний.

Данное изобретение касается соединений общей формулы (I)

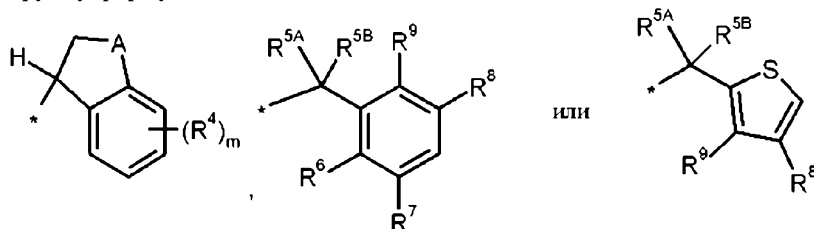


(I),

в которой

$R^1$  означает водород или  $(C_1-C_4)$ -алкил,

$R^2$  означает группу формулы



причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

A означает  $-CH_2-$  или кислород,

m означает число 0, 1 или 2,

$R^4$  означает галоген, диформетил, трифторметил,  $(C_1-C_4)$ -алкил, диформетокси, трифторметокси или  $(C_1-C_4)$ -алкокси,

$R^{5A}$  означает водород или дейтерий,

$R^{5B}$  означает водород, дейтерий или  $(C_1-C_4)$ -алкил,

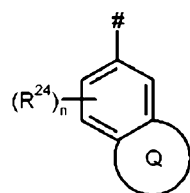
$R^6$  означает водород или фтор,

$R^7$  означает водород или фтор,

$R^8$  означает галоген, диформетил, трифторметил,  $(C_1-C_4)$ -алкил или нитро,

$R^9$  означает водород, галоген, диформетил, трифторметил,  $(C_1-C_4)$ -алкил, нитро или  $(C_1-C_4)$ -алкилтио,

$R^3$  означает группу формулы



причем

# означает место присоединения к урацилу-атому азота,

кольцо Q означает 5-7-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, где 5-7-членный гетероцикл и 5- или 6-членный гетероарил могут быть замещены 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, диформетила, трифторметила, тридейтерийметиля,  $(C_1-C_6)$ -алкила,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкила, оксо, гидрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкилкарбонила,  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонила, аминокрбонила и  $(C_1-C_4)$ -алкилсульфонила,

где  $(C_1-C_6)$ -алкил и  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил со своей стороны могут быть замещены 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано, трифторметиля,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкила, гидрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси и 4-7-членного гетероцикла, и

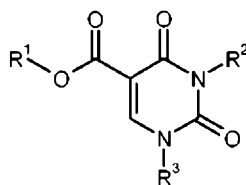
два  $(C_1-C_6)$ -алкильных остатка, соединенных с атомом углерода 5-7-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членный карбоцикл,

$R^{24}$  означает галоген,  $(C_1-C_4)$ -алкил или  $(C_1-C_4)$ -алкокси,

n означает число 0, 1, 2 или 3,

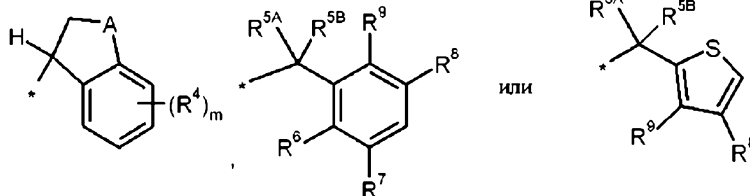
а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Данное изобретение касается соединений общей формулы (I)



(I),

в которой

R<sup>1</sup> означает водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил,R<sup>2</sup> означает группу формулы

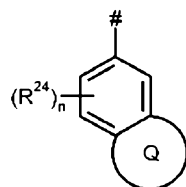
причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

А означает -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-## или кислород, где

## означает место присоединения к фенильному кольцу,

m означает число 0, 1 или 2,

R<sup>4</sup> означает галоген, дифторметил, трифторметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, дифторметокси, трифторметокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси,R<sup>5A</sup> означает водород или дейтерий,R<sup>5B</sup> означает водород, дейтерий или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил,R<sup>6</sup> означает водород или фтор,R<sup>7</sup> означает водород или фтор,R<sup>8</sup> означает галоген, дифторметил, трифторметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или нитро,R<sup>9</sup> означает водород, галоген, дифторметил, трифторметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, нитро или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилтио,R<sup>3</sup> означает группу формулы

причем

# означает место присоединения к урацилу-атому азота,

кольцо Q означает 5-7-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, где 5-7-членный гетероцикл и 5- или 6-членный гетероарил могут быть замещены 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, дифторметила, трифторметила, тридейтерийметила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкила, оксо, гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилкарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонила, аминкарбонила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилсульфонила,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил со своей стороны могут быть замещены 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано, трифторметила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкила, гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси и 4-7-членного гетероцикла, и

два (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкильных остатка, соединенных с атомом углерода 5-7-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членный карбоцикл,

R<sup>24</sup> означает галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси,

n означает число 0, 1, 2 или 3,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Соединениями согласно изобретению являются соединения формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей, содержащие формулу (I) соединения следующих названных формул и их соли, сольваты и сольваты солей, а также содержащие формулу (I) названные в последующем как примеры выполнения соединения и их соли, сольваты и сольваты солей, поскольку в случае названных в последующем содержащих формулу (I) соединений речь уже не идет о солях, сольватах и сольватах солей.

В качестве солей в рамках данного изобретения предпочтительными являются физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению. Также соли, которые сами не подходят для фармацевтического применения, однако, их можно использовать, например, для изолирования, очистки или

хранения соединений согласно изобретению.

Физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению содержат присоединенные соли минеральных кислот, карбоновых и сульфоновых кислот, например соли хлористо-водородной, бромисто-водородной, серной, фосфорной кислоты, метансульфонокислоты, этансульфонокислоты, толуолсульфонокислоты, бензолсульфонокислоты, нафталиндисульфокислоты, уксусной, трифторуксусной, пропионовой, молочной, винной, яблочной, лимонной, фумаровой, малеиновой и бензойной кислоты.

Физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению содержат также соли обычных оснований, как, например, и предпочтительно соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочно-земельных металлов (например, соли кальция и магния) и соли аммония, производные от аммиака или органических аминов с 1-16 С-атомами, как, например, и предпочтительно этиламин, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, моноэтаноламин, диэтанолламин, трис-этанолламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, прокаин, дициклогексиламин, дибензиламин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, холин и 1,2-этилендиамин.

Сольватами в рамках изобретения обозначают такие формы соединений согласно изобретению, которые в твердом или жидком состоянии с молекулами растворителя образуют комплекс. Гидраты являются особой формой сольватов, в которой осуществляется согласование с водой. В качестве сольватов в рамках данного изобретения предпочтительными являются гидраты.

Соединения согласно изобретению в зависимости от их структуры могут существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в виде конфигурационных изомеров или, при необходимости, также в виде конформационных изомеров (энантиомеры и/или диастереомеры, включая атропические изомеры). Поэтому данное изобретение содержит энантиомеры и диастереомеры и их смеси. Из подобных смесей энантиомеров и/или диастереомеров выделяют стереоизомерно единые составные части известным способом; предпочтительно здесь используют хроматографические способы, в частности высокоэффективную жидкостную хроматографию ахиральной или хиральной фазы.

Поскольку соединения согласно изобретению могут встречаться в таутомерных формах, то данное изобретение содержит все таутомерные формы.

Данное изобретение также содержит все подходящие изотопные варианты соединений согласно изобретению. Под изотопным вариантом соединения согласно изобретению здесь понимают соединение, в котором по меньшей мере один атом внутри соединения согласно изобретению меняют на другой атом с одинаковым порядковым номером, однако с другой атомной массой, с обычной или встречающейся преобладающей в природе атомной массой. Примерами изотопов, которые можно включать в соединения согласно изобретению, являются такие как водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор, бром и йод, как  $^2\text{H}$  (дейтерий),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Определенные изотопные варианты соединения согласно изобретению, как, в частности, те, в которых присоединяют один или несколько радиоактивных изотопов, могут приносить пользу, например, для исследования механизма действия или распределения биологически активного вещества в организме; по причине сравнительно легкого получения и обнаружения для этого подходят соединения, отмеченные  $^3\text{H}$ - или  $^{14}\text{C}$ -изотопами. Исходя из этого, введение изотопов, как, например, дейтерия, может привести к определенным терапевтическим преимуществам вследствие большей метаболической стабильности соединения, как, например, увеличение периода полураспада в организме или сокращение необходимой действующей дозы; поэтому такие модификации соединений согласно изобретению, при необходимости, также могут представлять предпочтительную форму выполнения данного изобретения. Изотопные варианты соединений согласно изобретению также можно получать известными специалисту способами, так, например, ниже описанными методами и далее продемонстрированными в описанных примерах выполнения способами, в то время как используют соответствующие изотопные модификации реактивов и/или исходных соединений.

Кроме того, данное изобретение также содержит пролекарства соединений согласно изобретению. Понятие "пролекарства" при этом обозначает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, однако во время своего воздействия в организме, например, метаболическим или гидролитическим способом превращается в соединения согласно изобретению.

В рамках данного изобретения заместители, если не предусмотрено иное, имеют следующие значения.

Алкил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкильный остаток с указанным соответственно количеством атомов углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, 1-метилпропил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, 1-этилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,4-диметилпентил, 4,4-диметилпентил и 1,4,4-триметилпентил.

Циклоалкил в рамках изобретения означает моноциклический, насыщенный алкильный остаток с 3-7 атомами углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Алкилкарбонил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкильный оста-

ток с 1-4 атомами углерода и связанной в 1-й позиции карбонильной группой. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы метилкарбонил, этилкарбонил, н-пропилкарбонил, изопропилкарбонил, н-бутилкарбонил, изобутилкарбонил и трет-бутилкарбонил.

Алкокси в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкоксиостаток с 1-4 атомами углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы метокси, этокси, н-пропики, изопропокси, н-бутокс и трет-бутокс.

Алкоксикарбонил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкоксиостаток с 1-4 атомами углерода и связанной с кислородом карбонильной группой. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил.

Алкилтио в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкильный остаток с 1-4 атомами углерода, связанный атомом серы. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, 1-метилпропилтио, н-бутилтио, изобутилтио и трет-бутилтио.

Алкилсульфонил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкильный остаток с 1-4 атомами углерода, связанный сульфонильной группой. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы метилсульфонил, этилсульфонил, н-пропилсульфонил, изопропил-сульфонил, н-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

4-7-Членный гетероцикл в рамках данного изобретения означает моноциклический, насыщенный гетероцикл с общим количеством 4-7 кольцевых атомов, который содержит один или два кольцевых гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или SO<sub>2</sub> и связан кольцевым атомом углерода или, при необходимости, кольцевым атомом азота. Например, должны быть названы азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пирозолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил.

Предпочтительными являются: азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил и морфолинил.

5-7-Членный гетероцикл в рамках данного изобретения означает частично ненасыщенный гетероцикл с общим количеством 5-7 кольцевых атомов, который содержит 1-3 кольцевых гетероатома из ряда N, O, S и/или SO<sub>2</sub> и анеллирован с фенильным кольцом в R<sup>3</sup>. Например, должны быть названы: дигидропирролил, дигидроимидазолил, дигидротиазольдиоксид, дигидрооксазолил, дигидропиридил, тетрагидропиразинил и дигидрооксазинил.

Гетероарил в рамках изобретения означает моноциклический ароматический гетероцикл (гетероароматическое соединение) с общим количеством 5 или 6 кольцевых атомов, который содержит до трех одинаковых или различных кольцевых гетероатомов из ряда N, O и/или S и анеллирован с фенильным кольцом в R<sup>3</sup>. Например, должны быть названы фурил, пирролил, тиенил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил и триазинил. Предпочтительными являются пиразолил, имидазолил, тиазолил и триазолил.

Галоген в рамках изобретения включает фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительными являются хлор или фтор.

Оксогруппа в рамках изобретения означает атом кислорода, который связан двойной связью с атомом углерода или серы.

В формулах группы, которые могут означать R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, конечная точка линии, на которой стоит значок \*, или #, или ##, означает не атом углерода или CH<sub>2</sub>-группу, а является компонентом присоединения к названному атому, с которым соединены R<sup>2</sup> или R<sup>3</sup>.

Если остатки в соединениях согласно изобретению являются замещенными, то они, если не указано иное, могут быть одно- или многократно замещенными. В рамках данного изобретения действует для всех остатков, которые встречаются многократно, значение которых является независимым друг от друга. Предпочтительным является замещение одним, или двумя, или тремя одинаковыми или различными заместителями. Весьма предпочтительным является замещение одним заместителем.

В данном изобретении такое понятие, как "лечение" или "лечить" включает в себя сдерживание, замедление, задержку, облегчение, ослабление, сокращение, уменьшение, блокирование, подавление или излечение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, развития, течения или прогрессирования такого состояния и/или симптомов такого состояния. Понятие "терапия" при этом является синонимом понятия "лечение".

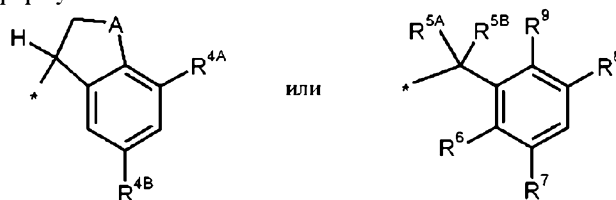
Понятия "предупреждение" или "профилактика" в рамках данного изобретения могут использоваться как синонимы и означать предотвращение или снижение риска приобрести, получить, испытать или иметь болезнь, недуг, заболевание, повреждения или расстройства, связанные со здоровьем, развитие, течение или прогрессирование такого состояния и/или симптомов такого состояния.

Лечение или предупреждение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, может быть полным или частичным.

Предпочтительными в рамках данного изобретения являются соединения формулы (I), в которой

R<sup>1</sup> означает водород, метил или этил,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

A означает -CH<sub>2</sub>- или кислород,

R<sup>4A</sup> означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

R<sup>4B</sup> означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

при условии, что по меньшей мере один из остатков R<sup>4A</sup> и R<sup>4B</sup> является отличным от водорода,

R<sup>5A</sup> означает водород,

R<sup>5B</sup> означает водород,

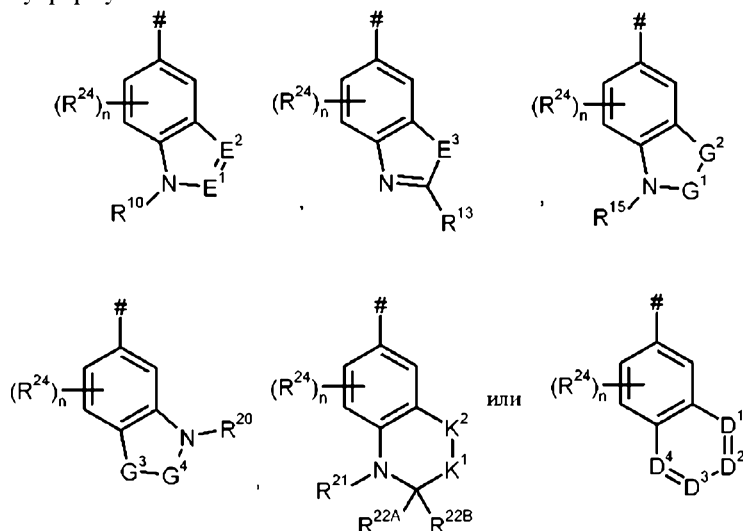
R<sup>6</sup> означает водород,

R<sup>7</sup> означает водород,

R<sup>8</sup> означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R<sup>9</sup> означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R<sup>3</sup> означает группу формулы



причем

# означает место присоединения к урацилу-атому азота,

E<sup>1</sup> означает CR<sup>11</sup> или N, где

R<sup>11</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил или аминокарбонил,

E<sup>2</sup> означает CR<sup>12</sup> или N, где

R<sup>12</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил,

E<sup>3</sup> означает NR<sup>14</sup> или S, где

R<sup>14</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил,

G<sup>1</sup> означает C=O или SO<sub>2</sub>,

G<sup>2</sup> означает CR<sup>16A</sup>R<sup>16B</sup>, NR<sup>17</sup>, O или S, где

R<sup>16A</sup> означает водород, фтор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или гидрокси,

R<sup>16B</sup> означает водород, фтор, хлор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или трифторметил, или

R<sup>16A</sup> и R<sup>16B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они соответственно присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл,

R<sup>17</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циано, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкила, гидрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

G<sup>3</sup> означает CR<sup>18A</sup>R<sup>18B</sup>, NR<sup>19</sup>, O или S, где

R<sup>18A</sup> означает водород, фтор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или гидрокси, R<sup>18B</sup> означает водород, фтор, хлор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или трифторметил, или R<sup>18A</sup> и R<sup>18B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл,

R<sup>19</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

алкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циано, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкила, гидрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

G<sup>4</sup> означает CH<sub>2</sub>, C=O или SO<sub>2</sub>,

K<sup>1</sup> означает CH<sub>2</sub> или O,

K<sup>2</sup> означает CH<sub>2</sub> или O,

при условии, что только одна из групп K<sup>1</sup> и K<sup>2</sup> означает O,

D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup> и D<sup>4</sup> независимо друг от друга означают CR<sup>23</sup> или N, где

R<sup>23</sup> означает водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил, при условии, что не более 2 групп D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup> и D<sup>4</sup> означают N,

R<sup>24</sup> означает фтор или метил,

n означает число 0 или 1,

R<sup>10</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циклопропила, циклобутила, гидрокси, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

R<sup>13</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил,

R<sup>15</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циклопропила, циклобутила, гидрокси, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

R<sup>20</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилкарбонил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циклопропила, циклобутила, гидрокси, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

R<sup>21</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилсульфонил,

R<sup>22A</sup> означает водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил,

R<sup>22B</sup> означает водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, или

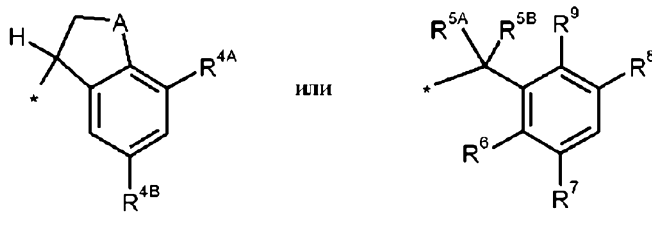
R<sup>22A</sup> и R<sup>22B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках данного изобретения являются соединения формулы (I), в которой

R<sup>1</sup> означает водород, метил или этил,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

A означает -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-## или кислород, где ## означает место присоединения к фенильному кольцу,

R<sup>4A</sup> означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

R<sup>4B</sup> означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

при условии, что по меньшей мере один из остатков R<sup>4A</sup> и R<sup>4B</sup> является отличным от водорода,

R<sup>5A</sup> означает водород,

R<sup>5B</sup> означает водород,

R<sup>6</sup> означает водород,

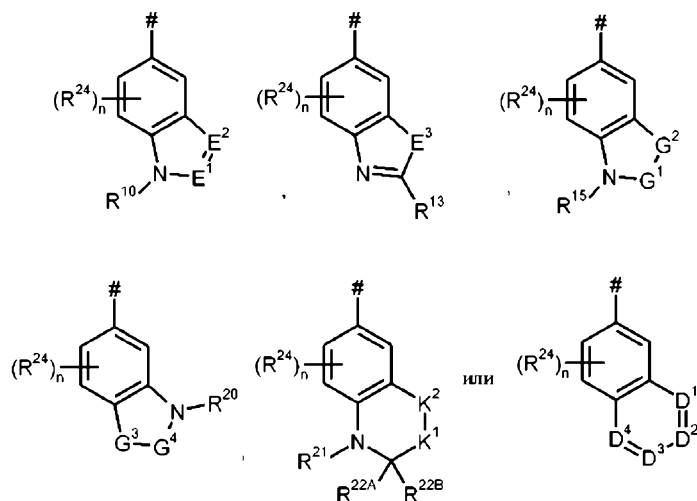
R<sup>7</sup> означает водород,

R<sup>8</sup> означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R<sup>9</sup> означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R<sup>3</sup> означает группу формулы





причем

# означает место присоединения к урацилу-атому азота,

E<sup>1</sup> означает CR<sup>11</sup> или N, где

R<sup>11</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил или аминокарбонил,

E<sup>2</sup> означает CR<sup>12</sup> или N, где

R<sup>12</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил,

E<sup>3</sup> означает NR<sup>14</sup> или S, где

R<sup>14</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил,

G<sup>1</sup> означает C=O или SO<sub>2</sub>,

G<sup>2</sup> означает CR<sup>16A</sup>R<sup>16B</sup>, NR<sup>17</sup>, O или S, где

R<sup>16A</sup> означает водород, фтор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или гидрокси,

R<sup>16B</sup> означает водород, фтор, хлор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или трифторметил, или

R<sup>16A</sup> и R<sup>16B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они соответственно присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл,

R<sup>17</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циано, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкила, гидрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

G<sup>3</sup> означает CR<sup>18A</sup>R<sup>18B</sup>, NR<sup>19</sup>, O или S, где

R<sup>18A</sup> означает водород, фтор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или гидрокси,

R<sup>18B</sup> означает водород, фтор, хлор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или трифторметил, или

R<sup>18A</sup> и R<sup>18B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл,

R<sup>19</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циано, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкила, гидрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

G<sup>4</sup> означает CH<sub>2</sub>, C=O или SO<sub>2</sub>,

K<sup>1</sup> означает CH<sub>2</sub> или O,

K<sup>2</sup> означает CH<sub>2</sub> или O,

при условии, что только одна из групп K<sup>1</sup> и K<sup>2</sup> означает O,

D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup> и D<sup>4</sup> независимо друг от друга означают CR<sup>23</sup> или N, где

R<sup>23</sup> означает водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил,

при условии, что не более 2 групп D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup> и D<sup>4</sup> означают N,

R<sup>24</sup> означает фтор или метил,

n означает число 0 или 1,

R<sup>10</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циклопропила, циклобутила, гидрокси, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

R<sup>13</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил,

R<sup>15</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циклопропила, циклобутила, гидрокси, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

$R^{20}$  означает водород,  $(C_1-C_6)$ -алкил,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил или  $(C_1-C_4)$ -алкилкарбонил, где  $(C_1-C_6)$ -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циклопропила, циклобутила, гидроксид, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

$R^{21}$  означает водород,  $(C_1-C_6)$ -алкил,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил или  $(C_1-C_4)$ -алкилсульфонил,

$R^{22A}$  означает водород или  $(C_1-C_4)$ -алкил,

$R^{22B}$  означает водород или  $(C_1-C_4)$ -алкил, или

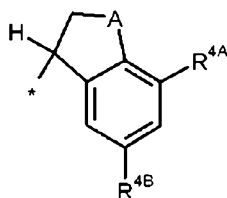
$R^{22A}$  и  $R^{22B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Особенно предпочтительными в рамках данного изобретения являются соединения формулы (I), в которой

$R^1$  означает водород,

$R^2$  означает группу формулы



причем

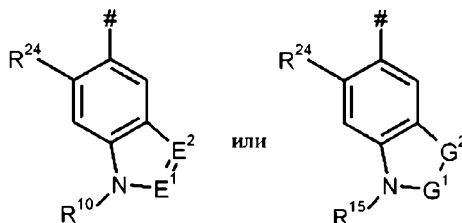
\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

A означает  $-CH_2-$ ,

$R^{4A}$  означает хлор или трифторметил,

$R^{4B}$  означает водород,

$R^3$  означает группу формулы



причем

# означает место присоединения к урацилу-атому азота,

$E^1$  означает  $CR^{11}$ , где

$R^{11}$  означает водород,

$E^2$  означает N,

$G^1$  означает  $C=O$ ,

$G^2$  означает  $CR^{16A}R^{16B}$ ,  $NR^{17}$ , O или S, где

$R^{16A}$  означает водород, фтор, метил или гидроксид,

$R^{16B}$  означает водород, фтор, метил или трифторметил, или

$R^{16A}$  и  $R^{16B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

$R^{17}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ -алкил или  $(C_3-C_5)$ -циклоалкил, где  $(C_1-C_4)$ -алкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циано, циклопропила, циклобутила, гидроксид, трифторметокси, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

$R^{24}$  означает водород или фтор,

$R^{10}$  означает  $(C_1-C_4)$ -алкил,

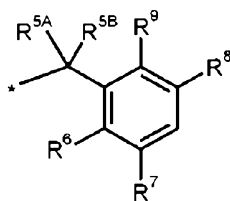
$R^{15}$  означает водород, метил или этил, где метил и этил могут быть замещены 1 заместителем, независимо друг от друга выбранным из группы фтора, трифторметила и циклопропила,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках данного изобретения также являются соединения формулы (I), в которой

$R^1$  означает водород,

$R^2$  означает группу формулы



причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

$R^{5A}$  означает водород,

$R^{5B}$  означает водород,

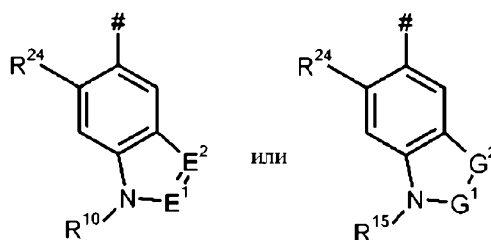
$R^6$  означает водород,

$R^7$  означает водород,

$R^8$  означает фтор, хлор или трифторметил,

$R^9$  означает фтор, хлор, трифторметил или метил,

$R^3$  означает группу формулы



причем

# означает место присоединения к урацилу-атому азота,

$E^1$  означает  $CR^{11}$ , где

$R^{11}$  означает водород,

$E^2$  означает N,

$G^1$  означает C=O,

$G^2$  означает  $CR^{16A}R^{16B}$ ,  $NR^{17}$ , O или S, где

$R^{16A}$  означает водород, фтор, метил или гидроксиль,

$R^{16B}$  означает водород, фтор, метил или трифторметил, или

$R^{16A}$  и  $R^{16B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

$R^{17}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ -алкил или  $(C_3-C_5)$ -циклоалкил, где  $(C_1-C_4)$ -алкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циано, циклопропила, циклобутила, гидроксиль, трифторметокси, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

$R^{24}$  означает водород или фтор,

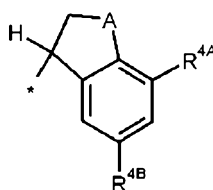
$R^{10}$  означает  $(C_1-C_4)$ -алкил,

$R^{15}$  означает водород, метил или этил, где метил и этил могут быть замещены 1 заместителем, независимо друг от друга выбранным из группы фтора, трифторметила и циклопропила, а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках данного изобретения также являются соединения формулы (I), в которой

$R^1$  означает водород, метил или этил,

$R^2$  означает группу формулы



причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

A означает  $-CH_2-$ ,

$R^{4A}$  означает хлор или трифторметил,

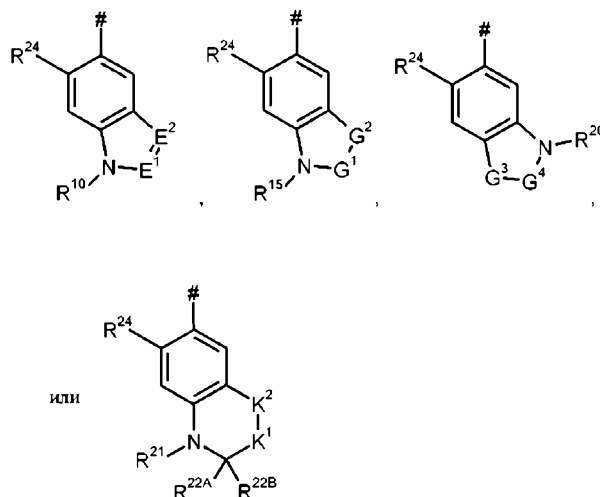
$R^{4B}$  означает водород,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках данного изобретения также являются соединения формулы (I), в ко-

торой

$R^3$  означает группу формулы



причем

# означает место присоединения к урацилу-атому азота,

$E^1$  означает  $CR^{11}$  или N, где

$R^{11}$  означает водород, метил, этил или аминокарбонил,

$E^2$  означает  $CR^{12}$  или N, где

$R^{12}$  означает водород,

$G^1$  означает C=O или  $SO_2$ ,

$G^2$  означает  $CR^{16A}R^{16B}$ ,  $NR^{17}$ , O или S, где

$R^{16A}$  означает водород, фтор, метил или гидрокси,

$R^{16B}$  означает водород, фтор, хлор, метил или трифторметил, или

$R^{16A}$  и  $R^{16B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

$R^{17}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ -алкил, циклопропил или циклобутил, где  $(C_1-C_4)$ -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циклопропила, циклобутила, гидрокси, азетидинила и оксетанила,

$G^3$  означает  $CR^{18A}R^{18B}$ , где

$R^{18A}$  означает водород, фтор, метил или гидрокси,

$R^{18B}$  означает водород, фтор, метил или трифторметил,

$G^4$  означает C=O,

$K^1$  означает  $CH_2$  или O,

$K^2$  означает  $CH_2$ ,

$R^{24}$  означает водород, фтор или метил,

$R^{10}$  означает метил или этил,

$R^{15}$  означает метил или этил,

$R^{20}$  означает водород, метил, этил или метилкарбонил,

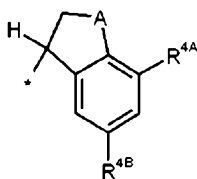
$R^{21}$  означает метил или этил,

$R^{22A}$  и  $R^{22B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках данного изобретения также являются соединения формулы (I), в которой

$R^2$  означает группу формулы



причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

A означает  $-CH_2-$ ,

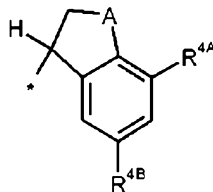
$R^{4A}$  означает хлор или трифторметил,

$R^{4B}$  означает водород,

и атом углерода, который связан с урацилом-атомом азота, имеет R-конфигурацию, а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках данного изобретения также являются соединения формулы (I), в которой

$R^2$  означает группу формулы



причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

A означает  $-CH_2-$ ,

$R^{4A}$  означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

$R^{4B}$  означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

при условии, что по меньшей мере один из остатков  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  является отличным от водорода,

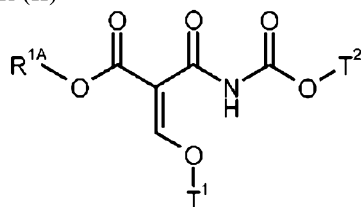
и атом углерода, который связан с урацилом-атомом азота, имеет R-конфигурацию, а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Указанные в данных или предпочтительных комбинациях остатков в отдельности определения остатков применяют, независимо от названных комбинаций остатков, также произвольным образом с помощью определений остатков других комбинаций.

Весьма предпочтительными являются комбинации двух или более вышеуказанных предпочтительных областей.

Другим предметом изобретения является способ получения соединений формулы (I) согласно изобретению, отличающийся тем, что

[A] соединение формулы (II)



(II),

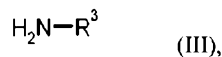
в которой

$R^{1A}$  означает  $(C_1-C_4)$ -алкил,

$T^1$  означает  $(C_1-C_4)$ -алкил,

$T^2$  означает  $(C_1-C_4)$ -алкил,

превращают в инертном растворителе, при необходимости, в присутствии подходящего основания с помощью соединения формулы (III)

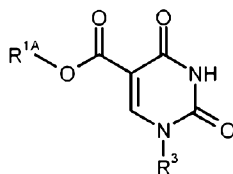


(III),

в которой

$R^3$  имеет вышеуказанное значение,

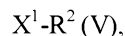
в соединение формулы (IV)



(IV),

в которой  $R^{1A}$  и  $R^3$  соответственно имеют вышеуказанные значения,

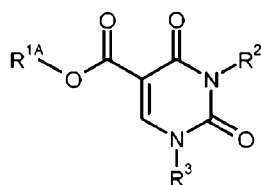
затем его превращают в инертном растворителе в присутствии подходящего основания с помощью соединения формулы (V)



в которой  $R^2$  имеет вышеуказанное значение, и

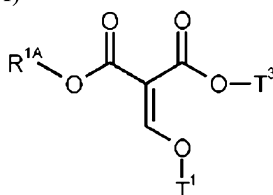
$X^1$  означает гидроксильную или подходящую концевую группу, в частности хлор, бром или иод,

в соединение формулы (I-1)



(I-1),

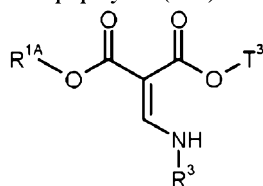
в которой  $R^{1A}$ ,  $R^2$  и  $R^3$  соответственно имеют вышеуказанные значения, или [B] соединение формулы (VI)



(VI),

в которой  $R^{1A}$  и  $T^1$  соответственно имеют вышеуказанные значения, и  $T^3$  означает  $(C_1-C_4)$ -алкил,

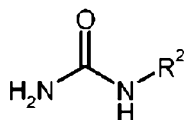
превращают в инертном растворителе или также без использования растворителя с помощью соединения формулы (III) в соединение формулы (VII)



(VII),

в которой  $R^{1A}$ ,  $R^3$  и  $T^3$  соответственно имеют вышеуказанные значения,

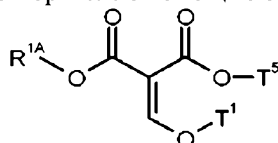
затем его превращают в инертном растворителе с помощью хлорсульфонилизоцианата в соединение формулы (IV) и потом его аналогично способу [A] превращают в соединение формулы (I-1), или [C] соединение формулы (VIII)



(VIII),

в которой  $R^2$  имеет вышеуказанное значение,

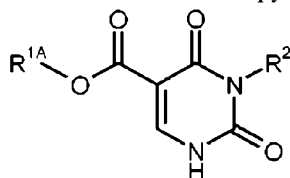
превращают в инертном растворителе с помощью соединения формулы (IX)



(IX),

в которой  $R^{1A}$  и  $T^1$  соответственно имеют вышеуказанные значения, и  $T^5$  означает  $(C_1-C_4)$ -алкил,

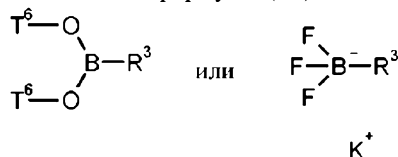
и в присутствии подходящего основания циклизируют в соединение формулы (X)



(X),

в которой  $R^{1A}$  и  $R^2$  соответственно имеют вышеуказанные значения,

затем его превращают в инертном растворителе в присутствии подходящего катализатора и подходящего основания с помощью соединения формулы (XI)

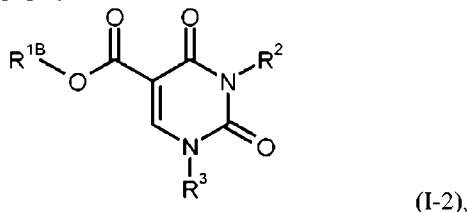
 $K^+$ 

(XI),

в которой  $R^3$  имеет вышеуказанное значение, и

$T^6$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ -алкил, или

оба остатка  $T^6$  вместе образуют мостик  $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ ,  
в соединение формулы (I-1), или  
[D] соединения формулы (I-1) омыляют в инертном растворителе в присутствии подходящей кислоты или основания в соединение формулы (I-2)



в которой  $R^2$  и  $R^3$  соответственно имеют вышеуказанные значения, и  $R^{1B}$  означает водород,  
при необходимости, отщепляют присутствующие защитные группы и/или превращают соединения формул (I-1) и (I-2), при необходимости, с помощью соответствующих (i) растворителей и/или (ii) оснований или кислот в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

Соединения формул (I-1) и (I-2) вместе образуют группу соединений формулы (I) согласно изобретению.

Инертными растворителями для стадий технологического процесса (II) + (III)  $\rightarrow$  (IV), (VI) + (III)  $\rightarrow$  (VII) и (VIII) + (IX)  $\rightarrow$  (X) являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, такие спирты, как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол или н-бутанол, или другие растворители, как диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU), N-метилпирролидинон (NMP), пиридин, ацетон, 2-бутанон или ацетонитрил. Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительно используют этанол.

В качестве основания для стадий технологического процесса (II) + (III)  $\rightarrow$  (IV) и (VIII) + (IX)  $\rightarrow$  (X) подходят такие щелочные алкоголяты, как метанолят натрия или калия, этанолят натрия или калия или трет-бутилат натрия или калия, такие щелочные гидриды, как гидриды натрия или калия, такие амиды, как амид натрия, бис(триметилсилил)амид лития или калия или диизопропиламид лития, или такие органические основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ) или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (ДАБЦО®), или фосфазеновые основания, как, например, 1-[N-трет-бутил-Р,Р-ди(пирролидин-1-ил)фосфоримидоил]пирролидин или триамид N'''-трет-бутил-N,N,N',N'-тетраметил-N''-[трис(диметиламино)-лямбда<sup>5</sup>-фосфанилиден]фосфоримидной кислоты. Предпочтительными являются этанолят натрия и трет-бутилат калия.

При этом основания, в общем, применяют в количестве 1-5 моль, предпочтительно в количестве 1.2-3 моль, на 1 моль соединения формулы (II) или (IX).

Превращения (II) + (III)  $\rightarrow$  (IV), (VI) + (III)  $\rightarrow$  (VII) и (VIII) + (IX)  $\rightarrow$  (X), в общем, проводят при температурах 0 - +150°C, предпочтительно при 20-120°C, при необходимости, в микроволновой печи. Реакцию можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Если  $X^1 = OH$ , то превращение (IV) + (V)  $\rightarrow$  (I-1) проводят в условиях реакции Мицунобу [см. а) Hughes, D.L. "Реакция Мицунобу," Organic Reactions; изд. John Wiley & Sons, 1992, т. 42, р. 335. б) Hughes, D.L. Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127]. Реакцию Мицунобу проводят при использовании трифенилфосфина или три-н-бутилфосфина, 1,2-бис(дифенилфосфино)этана (ДФФЭ), дифенил-(2-пиридил)фосфина (Ph2P-Py), (р-диметиламинофенил)дифенилфосфина (ДАФ-ДФ), трис-(4-диметиламинофенил)фосфина (трис-DAP) и подходящего диалкилазодикарбоксилата, как, например, диэтилазодикарбоксилата (ДЭАД), диизопропилазодикарбоксилата (ДИАД), ди-трет-бутилазодикарбоксилата, N,N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамида (ТМАД), 1,1'-(азодикарбоксил)дипиридина (АДДП) или 4,7-диметил-3,5,7-гексагидро-1,2,4,7-тетразоцин-3,8-дион (ДГТД). Предпочтительно используют трифенилфосфин и диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД).

Инертными растворителями для реакции Мицунобу (IV) + (V)  $\rightarrow$  (I-1) являются, например, такие простые эфиры, как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, галогенуглеводороды, такие как дихлорметан, дихлорэтан или другие растворители, такие как ацетонитрил или диметилформамид (ДМФ). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительно применяют ТГФ или смесь ТГФ и ДМФ.

Реакцию Мицунобу (IV) + (V)  $\rightarrow$  (I-1) осуществляют, в общем, при температурах от -78 до +180°C, предпочтительно от 0 до +50°C, при необходимости, в микроволновой печи. Превращения можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар).

Если  $X^1$  означает подходящую концевую группу, то превращение (IV) + (V)  $\rightarrow$  (I-1) проводят в ус-

ловиях нуклеофильного замещения. Инертными растворителями для стадий технологического процесса (IV) + (V)  $\rightarrow$  (I-1) являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, как диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU), N-метилпирролидинон (NMP), пиридин, ацетон, 2-бутанон или ацетонитрил. Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительно использовать ацетонитрил, ДМФ или ацетонитрил в смеси с диметилформамидом.

Для стадии технологического процесса (IV) + (V)  $\rightarrow$  (I-1) подходят все обычные неорганические основания. К ним, в частности, относятся такие карбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, как карбонат лития, натрия, калия, кальция или цезия, при необходимости, с использованием такого иодида щелочного металла, как, например, иодид калия, такие алкоголяты щелочных металлов, как метанолят натрия или калия, этанолят натрия или калия или трет-бутилат натрия или калия, такие гидриды щелочных металлов, как гидрид натрия или калия, амиды, как амид натрия, бис(триметилсилил)амиды лития или калия. Предпочтительно используют карбонат калия с иодидом калия или гидридом натрия.

При этом основания, в общем, применяют в количестве 1-5 моль, предпочтительно в количестве 1.2-3 моль, на 1 моль соединения формулы (IV).

Превращение (IV) + (V)  $\rightarrow$  (I-1) осуществляют, в общем, при температурах от 0 до 100°C, предпочтительно от 20 до 80°C, при необходимости, в микроволновой печи. Реакцию можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Инертными растворителями для стадий технологического процесса (VII)  $\rightarrow$  (IV) являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, или другие растворители, как хлорбензол, диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU), N-метилпирролидинон (NMP), пиридин, ацетон, 2-бутанон или ацетонитрил. Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительно используют толуол.

Превращение (VII)  $\rightarrow$  (IV) осуществляют, в общем, при температурах от 0 до 150°C, предпочтительно от 20 до 120°C, при необходимости, в микроволновой печи. Реакцию можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Стадия технологического процесса (X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) похожа на превращение, названное в литературе реакцией Чана-Лама. Инертными растворителями для стадии технологического процесса (X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) являются такие простые эфиры, как 1,4-диоксан или тетрагидрофуран, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, 1,2-дихлорэтан, или другие растворители, как диметилформамид (ДМФ), N-метилпирролидон (NMP), ацетонитрил или диметилсульфоксид (ДМСО). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительной является смесь из ацетонитрила и ДМСО, если (XI) означает сложный эфир бороновой кислоты или соль трифторбората, или дихлорметан, если (XI) является бороновой кислотой. В некоторых случаях полезным является добавление молекулярного сита.

В качестве оснований для стадии технологического процесса (X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) подходят пиридин, такие производные пиридина, как, например, ДМАП или органические третичные амины, как, например, диизопропилэтиламин или триэтиламин. Предпочтительным является триэтиламин, если (XI) означает сложный эфир бороновой кислоты или соль трифторбората, или пиридин, если (XI) является бороновой кислотой.

В качестве катализатора для стадии технологического процесса (X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) подходят соли меди(II), как, например, ацетат меди(II) или трифлат меди(II), предпочтительным является ацетат меди(II).

Стадию технологического процесса (X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) проводят на воздухе или в атмосфере, содержащей кислород.

Реакцию (X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) проводят, в общем, при температурах от 0 до 150°C, предпочтительно от 20 до 80°C.

Гидролиз эфирной группы R<sup>1A</sup> соединения (I-1) в соединения формулы (I-2) проводят при обработке сложных эфиров кислотами или основаниями в инертных растворителях, причем при последней обработке образовавшиеся первыми соли превращают в свободные карбоновые кислоты с помощью обработки кислотой. В общем, гидролиз сложных эфиров предпочтительно проводят кислотами.

В качестве инертных растворителей для этих реакций подходят вода, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан или гликольдиметиловый эфир, или такие другие растворители, как ацетонитрил, уксусная кислота, диметилформамид или диметилсульфоксид. Также можно применять смеси названных



растворителей. В случае основного гидролиза сложных эфиров предпочтительными являются смеси воды с диоксаном, тетрагидрофураном или ацетонитрилом. При гидролизе трет-бутиловых эфиров в случае превращения трифторуксусной кислоты в качестве растворителя предпочтительно используют дихлорметан, и в случае превращения хлороводородом - тетрагидрофуран, диэтиловый эфир или диоксан. При гидролизе других сложных эфиров в кислотных условиях предпочтительной является уксусная кислота или смесь уксусной кислоты и воды.

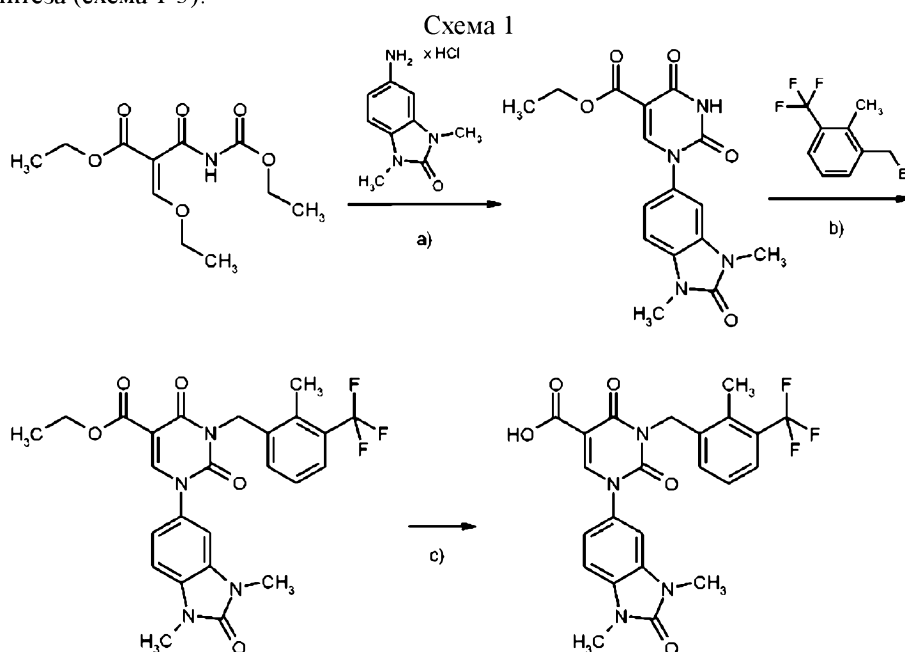
В качестве оснований подходят такие гидрокарбонаты щелочных или щелочно-земельных металлов, как гидрокарбонат натрия или калия. Предпочтительным является гидрокарбонат натрия.

В качестве кислот для расщепления сложных эфиров, в общем, подходят серная кислота, хлороводород/соляная кислота, водородбромид/бромисто-водородная кислота, фосфорная, уксусная, трифторуксусная кислота, толуолсульфокислота, метансульфокислота или трифторметансульфокислота или их смеси, при необходимости, с добавлением воды. Предпочтительными являются хлороводород или трифторуксусная кислота в случае трет-бутилового эфира и соляной кислоты в смеси с уксусной кислотой, а также серная кислота в смеси с уксусной кислотой и водой в случае метилового и этилового эфира.

Расщепление сложных эфиров осуществляют, в общем, при температурах от 0 до 180°C, предпочтительно от 20 до 120°C.

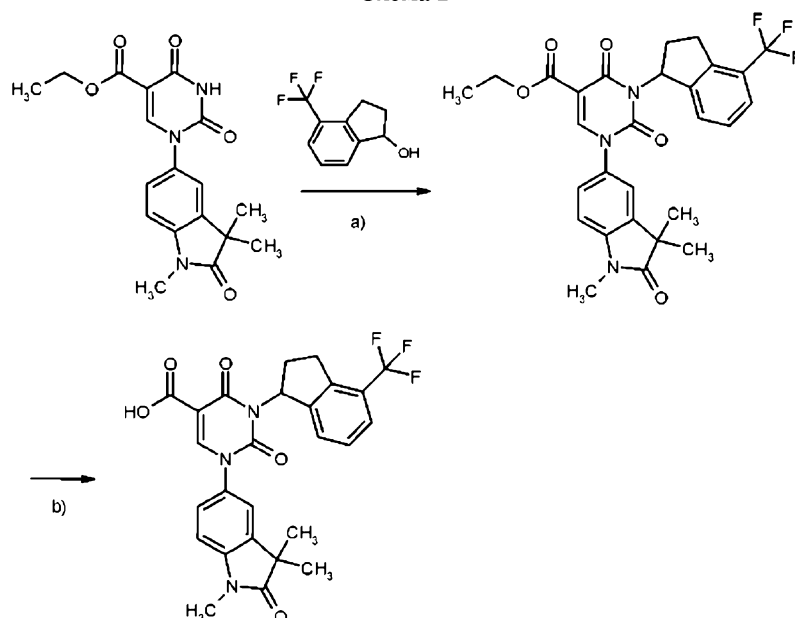
Названные превращения можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Получение соединений согласно изобретению можно разъяснить примерами с помощью следующих схем синтеза (схема 1-3):



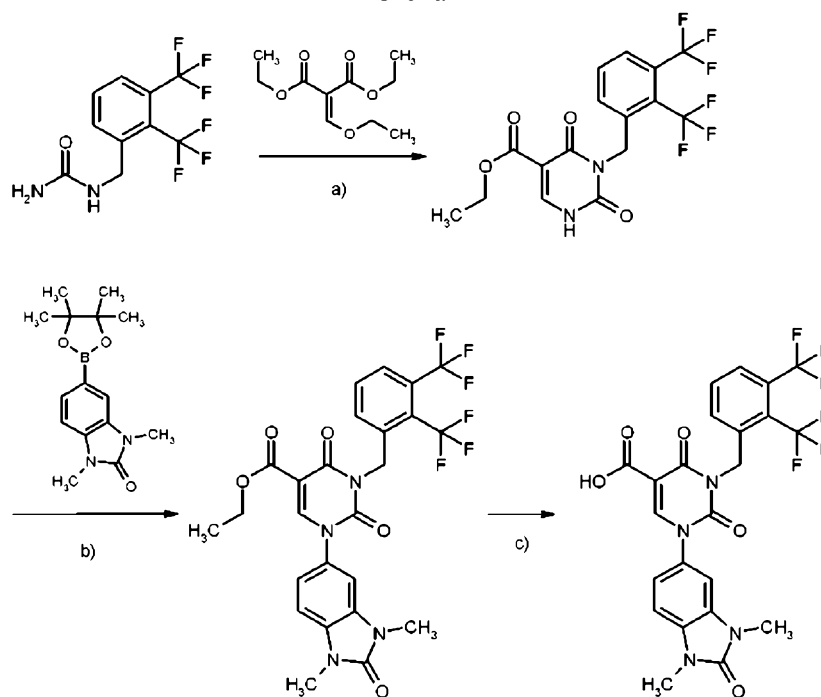
[a) 1. триэтиламин, этанол, 80°C; 2. калий-трет-бутилат, 0-80°C; b): K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI, ДМФ; c): уксусная кислота/соляная кислота (2:1), 120°C].

Схема 2



[a): трифенилфосфин, DIAD, ТГФ/ДМФ 1:1, 0°C-комн. темпер.; b): уксусная кислота/соляная кислота (2:1), 120°C].

Схема 3

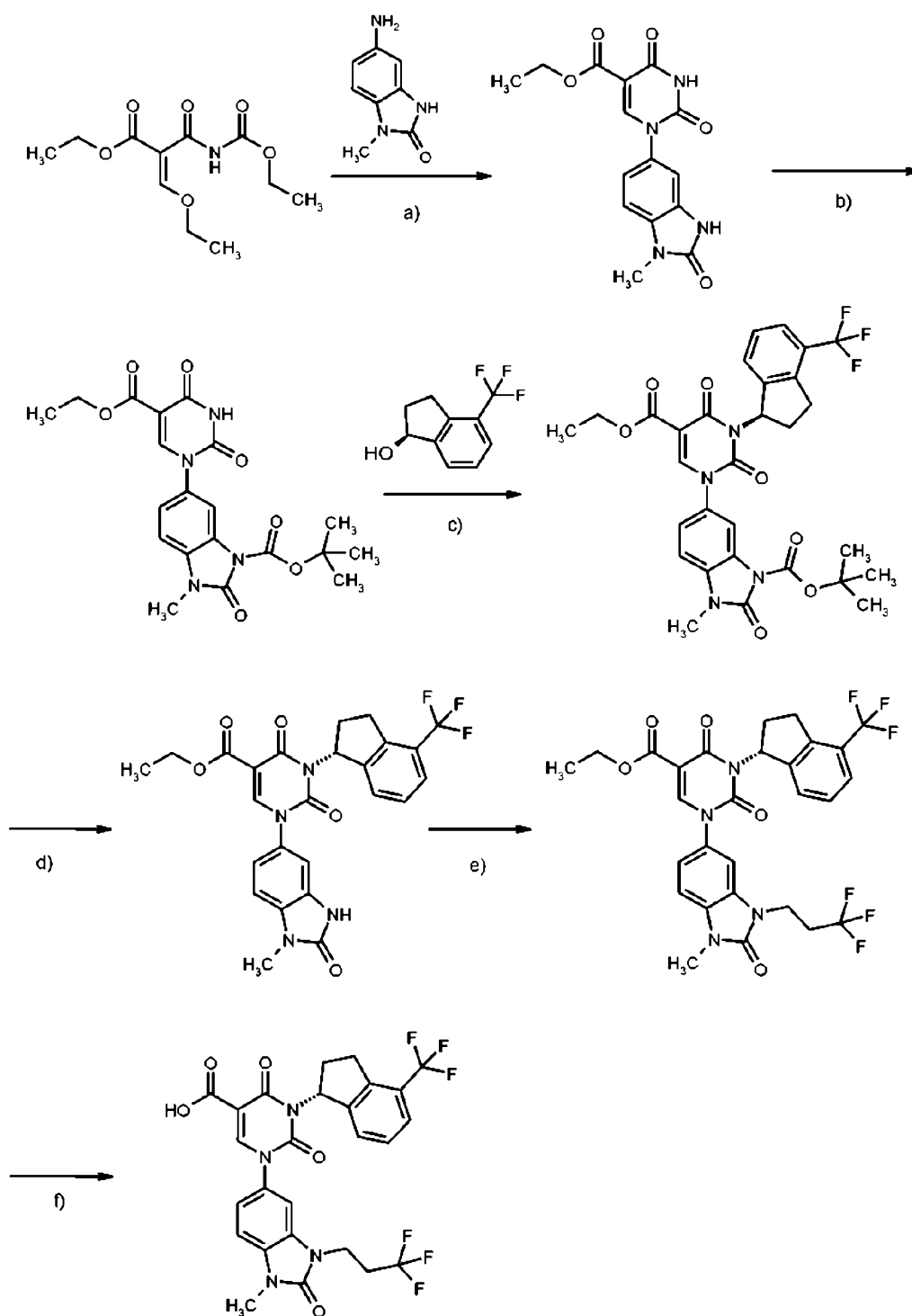


[a): i) 140°C, ii) этанолят натрия, этанол, 80°C; b): Cu(OAc)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, ДМСО, молярное сито, 80°C; c): уксусная кислота/соляная кислота (2:1), 120°C].

Соединения формул (II), (III), (V), (VI), (VIII), (IX) и (XI) имеются в продаже, известны в литературе или могут быть получены аналогично способам, известным в литературе.

Другие соединения согласно изобретению также, при необходимости, можно получить во время превращения функциональных групп отдельных заместителей, в частности, названных среди R<sup>3</sup>, исходя из соединений формулы (I), полученных вышеупомянутыми способами. Эти превращения, которые описаны в экспериментальной части, проводят обычными, известными специалисту способами, они включают, например, такие реакции, как нуклеофильное и электрофильное замещение, окисление, восстановление, гидрогенизацию, реакции сочетания, катализуемые переходными металлами, реакции элиминирования, алкилирование, аминирование, этерификацию, расщепление сложных эфиров, перезэтерификацию, расщепление простых эфиров, образование карбонамидов, а также введение и удаление временных защитных групп. Превращение функциональных групп может быть подробно показано на следующей схеме синтеза (схема 4).

Схема 4



[a): 1. этанол, 80°C; 2. калий-трет-бутилат, 80°C; b):  $(^t\text{BuOCO})_2\text{O}$ , ДМАП, ДМФ/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. темп.; c) трифенилфосфин, DIAD, ТГФ/ДМФ 1:1, 0°C-RT; d)  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. темп.; e)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , KI, ДМФ, 60°C; f): уксусная кислота/соляная кислота (2:1), 120°C].

Соединения согласно изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами и могут применяться для лечения и/или предупреждения различных заболеваний у людей и животных.

Соединения согласно изобретению представляют собой ингибиторы химазы и поэтому подходят для лечения и/или предупреждения сердечно-сосудистых, воспалительных, аллергических и/или фибротических заболеваний.

В значении данного изобретения под заболеваниями сердечно-сосудистой системы или сердечно-сосудистыми заболеваниями следует понимать, например, следующие заболевания: острую и хроническую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, коронарные сердечные заболевания, стабильную и нестабильную стенокардию, миокардиальную ишемию, инфаркт миокарда, шок, атероскле-

роз, гипертрофию сердца, фиброз сердца, предсердную и желудочковую аритмию, транзисторные и ишемические атаки, апоплексию, преэклампсию, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания, периферические и кардиальные заболевания сосудов, нарушения периферического кровообращения, артериальную легочную гипертензию, спазмы коронарных и периферических артерий, тромбозы, тромбозомножественные заболевания, образования отеков, как, например, легочный отек, отек головного мозга, почечный отек или отек, вызванный сердечной недостаточностью, а также рестеноз, как после тромболитической терапии, чрескожной транслуминальной ангиопластики (РТА), чрескожной транслуминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца и операций шунтирования, а также микро- и макроваскулярные нарушения (васкулит), реперкуссионные нарушения, артериальные и венозные тромбозы, микроальбуминурия, сердечная слабость, эндотелиальная дисфункция, заболевания периферических и кардиальных сосудов, нарушения периферического кровообращения, отек, вызванный сердечной недостаточностью, повышенный уровень фибриногена и липопротеинов низкой плотности (LDL), а также повышенные концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1).

В значении данного изобретения понятие сердечная недостаточность также включает особые или близкие формы заболеваний, как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, недостаточность правого желудочка сердца, недостаточность левого желудочка сердца, сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, врожденный порок сердца, клапанный порок сердца, сердечная недостаточность при клапанном пороке сердца, митральный стеноз, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность клапана аорты, стеноз трехстворчатого клапана, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированный клапанный порок сердца, миокардит, хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, сердечная недостаточность при диабете, алкогольная кардиомиопатия, хронические сердечные заболевания, диастолическая сердечная недостаточность, а также систолическая сердечная недостаточность.

Далее соединения согласно изобретению подходят для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек (ПБП) и синдрома Пархона (СНПВ).

Соединения согласно изобретению также подходят для лечения и/или предупреждения заболеваний почек, в частности острой и хронической почечной недостаточности.

В значении данного изобретения понятие острая почечная недостаточность включает острые формы проявления заболевания почек, почечной недостаточности с или без необходимости проведения диализа, а также заболевания, лежащие в основе заболеваний почек или родственные заболевания, как почечная гипоперфузия, интрадиалитическая гипотония, гиповолемия (например, обезвоживание, кровопотеря), шок, острый гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром (ГУС), сосудистая катастрофа (артериальный или венозный тромбоз или эмболия), холестериновая эмболия, белок Бенс-Джонса при плазмцитоме, острое надпузырное или подпузырное затруднения оттока, такие иммунологические поражения почек, как отторжение трансплантированной почки, поражения почек, вызванные иммунными комплексами, тубулярная дилатация, гиперфосфатемия и/или острые заболевания почек, которые могут характеризоваться необходимостью проведения диализа; а также острые интерстициальные заболевания почек при резекции почек, дегидратации, вызванной диурезом, неконтролируемом повышении кровяного давления со злокачественной гипертензией, закупоркой и инфекциями мочевыводящих путей и амилоидозом, а также системных гломерулярных заболеваниях, как ревматические иммунологические системные заболевания, как, например, системная красная волчанка, тромбоз почечной артерии, тромбоз почечной вены, анальгетическая нефропатия и почечный тубулярный ацидоз, а также острые интерстициальные заболевания почек, вызванные рентгеновским контрастным веществом, а также лекарствами.

В значении данного изобретения понятие острая почечная недостаточность включает хронические формы проявления заболевания почек, почечной недостаточности с или без необходимости проведения диализа, а также заболевания, лежащие в основе заболеваний почек или родственные заболевания, как почечная гипоперфузия, интрадиалитическая гипотония, обструктивная уропатия, гломерулопатия, гломерулярная и тубулярная протеинурия, почечные отеки, гематурия, первичный, вторичный, а также хронический гломерулонефрит, мембранозный и мембранопролиферативный гломерулонефрит, синдром Альпорта, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, такие нефропатические заболевания, как первичные или врожденные заболевания почек, нефрит, такие иммунологические поражения почек, как отторжение трансплантированной почки, поражения почек, вызванные иммунными комплексами, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, киста почки, нефросклероз, гипертензивный нефросклероз и нефротический синдром, которые диагностически могут характеризоваться, например, аномально низким выделением креатина и/или воды, аномально высокими концентрациями в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, измененной активностью почечных ферментов, как, например, глутаминсинтетазы, измененными молярностью или количеством мочи, повышенной микроальбуминурией, макроальбуминурией, гломерулярными повреждениями и повреждениями артериол, тубулярной дилатацией, гиперфосфатемией и/или необходимостью проведения диализа, а также при раке почечных клеток, после резекции почки, дегидратации, вызванной диурезом, неконтролируемом повышении кровяного давления со злокачественной гипертензией, закупоркой и инфекциями мочевыводящих

путей и амилоидозом, а также системных гломерулярных заболеваниях, как ревматические иммунологические системные заболевания, как, например, системная красная волчанка, стеноз почечной артерии, тромбоз почечной артерии, тромбоз почечной вены, анальгетическая нефропатия и почечный тубулярный ацидоз. Также хронические интерстициальные заболевания почек, вызванные рентгеновским контрастным веществом, а также лекарствами, метаболический синдром и дислипидемия. Данное изобретение также включает применение соединений согласно изобретению для лечения и/или предупреждения последствий почечной недостаточности, как, например, отек легких, сердечная недостаточность, уремия, анемия, электролитные нарушения (например, гиперкалиемия, гипонатриемия), нарушение метаболизма костной ткани и нарушение углеводного обмена.

Далее соединения согласно изобретению также подходят для лечения и/или предупреждения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и других видов легочной гипертензии (ЛГ), хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ), острого обструктивного синдрома дыхательных путей (ООСДП), острых легочных повреждений (ОЛП), дефицита  $\alpha$ -1-антитрипсина (ДААТ), фиброза легких, эмфиземы легких (например, эмфиземы легких, вызванной курением), цистического фиброза (ЦФ), острого коронарного синдрома (ОКС), воспаления сердечной мышцы (миокардита) и других аутоиммунных заболеваний сердца (перикардита, эндокардита, вальвулита, аортита, кардиомиопатии), кардиогенного шока, анаевризмы, сепсиса (SIRS), множественных отказов органов (MODS, MOF), воспалительных заболеваний почек, хронических воспалений кишечника (ХВЗК, болезни Крона, ЯК), панкреатита, перитонита, ревматоидных заболеваний, воспалительных заболеваний кожи, а также воспалительных заболеваний глаз.

Соединения согласно изобретению также можно использовать для лечения и/или предупреждения астматических заболеваний различной степени тяжести с перемежающимся или персистирующим течением (рефракционной астмы, бронхиальной астмы, аллергической астмы, внутренней астмы, внешней астмы, астмы, вызванной лекарствами или пылью), различных форм бронхита (хронического бронхита, инфекционного бронхита, эозинофильного бронхита), облитерирующего бронхолита, бронхоэктазии, пневмонии, идиопатической интерстициальной пневмонии, легких фермера и родственных заболеваний, кашля и простудных заболеваний (хронического воспалительного кашля, ятрогенного кашля), воспалений слизистой оболочки носа (включая медикаментозный, вазомоторный и сезонный, аллергический ринит, например сенной насморк) и полипов.

Далее соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или предупреждения фибротических заболеваний внутренних органов, как, например, легких, сердца, почек, костного мозга и особенно печени, а также дерматологических фиброзов и фибротических заболеваний глаз. В значении данного изобретения понятие фибротические заболевания, в частности, охватывает следующие понятия: фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, фиброз эндомикарда, кардиомиопатия, нефропатия, гломеруло-нефрит, интерстициальный фиброз почек, фибротические повреждения вследствие диабета, фиброз костного мозга и аналогичные фибротические заболевания, склеродермия, ограниченная склеродермия, келоиды, гипертрофированное рубцевание (также после хирургического вмешательства), невус, диабетическая ретинопатия и пролиферативная витреоретинопатия.

Далее соединения согласно изобретению подходят для лечения послеоперационных рубцеваний, например, после операции глаукомы.

Далее соединения согласно изобретению также можно применять в косметических целях для стареющей и ороговевшей кожи.

Кроме того, соединения согласно изобретению также можно применять для лечения и/или предупреждения дислипидемий (гиперхолестеринемий, гипертриглицеридемий, повышенной концентрации триглицерида в плазме, возникающего после приема пищи, гипо- $\alpha$ -липопротеинемии, комбинированных гиперлипидемий), нефропатии и невропатии), раковых заболеваний (рака кожи, опухоли головного мозга, рака молочной железы, опухоли костного мозга, лейкемии, липосаркомы, рака желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, легких, почек, мочеочника, предстательной железы и генитального тракта, а также злокачественных опухолей лимфопролиферативной системы, как, например, лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы), заболеваний желудочно-кишечного тракта и брюшной полости (глоссита, гингивита, периодонтита, эзофагита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, болезни Крона, колита, проктита, анального зуда, диареи, целиакии, гепатита, хронического гепатита, фиброза печени, цирроза печени, панкреатита и холецистита), заболеваний кожи (аллергических заболеваний кожи, псориаза, акне, экземы, нейродермита, различных форм дерматита, а также кератита, пузырчатки, васкулита, целлюлита, панникулита, системной красной волчанки, эритемы, лимфомы, рака кожи, синдрома Свита, синдрома Вебера-Кристиана, рубцеваний, образования бородавок, обмороженных мест), заболеваний костей скелета и суставов, а также скелетных мышц (различных форм артрита, различных форм артропатии, склеродермии, а также других заболеваний с воспалительными или иммунологическими компонентами, как, например, паранеопластический синдром, при реакциях отторжения после трансплантации органов и для заживления ран и ангиогенеза, в частности, при хронических ранах).

Далее соединения согласно изобретению формулы (I) подходят для лечения и/или предупреждения офтальмологических заболеваний, как, например, глаукомы, нормотензивной глаукомы, повышенного

глазного давления и их комбинаций, возрастной дегенерации желтого пятна (ВДЖП), сухой или неэкссудативной ВМД, влажной или экссудативной или неоваскулярной ВМД, хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), отслойки сетчатки, диабетической ретинопатии, атрофических изменений ретинального пигментного эпителия (РПЭ), гипертрофированных изменений ретинального пигментного эпителия (РПЭ), диабетического отека макулярной зоны сетчатки, непроходимости вен сетчатки, хориоидальной непроходимости вен сетчатки, отека макулярной зоны сетчатки; отека макулярной зоны сетчатки, вызванного непроходимостью вен сетчатки; ангиогенеза на передней поверхности глаза, как корнеального ангиогенеза, например, после кератита, пересадки роговицы или кератопластики; корнеального ангиогенеза, вызванного гипоксией (постоянное ношение контактных линз), птеригия, отека сетчатки и внутреннего отека сетчатки.

Далее соединения формулы (I) согласно изобретению подходят для лечения и/или предупреждения повышенного и высокого внутриглазного давления вследствие травматической гифемы, периорбитального отека, послеоперационной вязкоупругой ретенции, внутриглазного воспаления, применения кортикостероидов, зрачковой блокады или идиопатических причин, а также повышенного внутриглазного давления после трабекулэктомии и вследствие предоперационных добавок.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности вышеназванных заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению для приготовления лекарственных средств, для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности вышеназванных заболеваний.

Следующим предметом данного изобретения являются соединения согласно изобретению для применения в способе для лечения и/или предупреждения сердечной недостаточности, стенокардии, легочной гипертензии, хронических обструктивных заболеваний легких, астмы, почечной недостаточности, нефропатии, фибротических заболеваний внутренних органов и дерматологических фиброзов.

Соединения согласно изобретению можно применять отдельно или, при необходимости, в комбинации с другими биологически активными веществами. Поэтому другим предметом данного изобретения являются лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению и одно или более других биологически активных веществ, в частности, для лечения и/или предупреждения ранее названных заболеваний. В качестве подходящих комбинаций биологически активных веществ, например, предпочтительно должны быть названы

соединения, ингибирующие каскад сигнальной трансдукции, например и предпочтительно из группы ингибиторов киназы, в частности из группы тирозинкиназы и/или ингибиторов серин/треонинкиназы;

соединения, которые, ингибируют распад и перестройку внеклеточной матрицы, например и предпочтительно ингибиторы матрицы металлопротеазы (MMP), в частности ингибиторы стромелизина, коллагеназы, гелатиназы и агреканызы (прежде всего, MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 и MMP-13), а также металлоэластазы (MMP-12);

соединения, которые блокируют связь серотонина с его рецепторами, например и предпочтительно антагонисты 5-HT<sub>2b</sub>-рецептора;

органические нитраты и доноры NO, как, например, натрия нитропруссид, нитроглицерин, изосорбид мононитрат, изосорбид динитрат, молсидомин или SIN-1, а также NO для ингаляций;

NO-независимые, тем не менее гем-зависимые стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, как, в частности, описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 и WO 03/095451 соединения;

NO- и гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы, как, в частности, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510 соединения;

аналоги простаглицина, как, например, и предпочтительно илопрост, берапрост, трепростинил или эпопростенол;

соединения, ингибирующие растворимую эпиксидгидролазу (sEH), как, например, N,N'-дициклогексилмочевина, 12-(3-адамантан-1-ил-уреидо)додекановая кислота или 1-адамантан-1-ил-3-{5-[2-(2-этоксизтоксиз)этоксипентил]мочевина};

соединения, влияющие на энергетический обмен веществ сердца, как, например, и предпочтительно этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин;

соединения, которые препятствуют разложению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например, ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в частности ФДЭ 5-ингибиторов, как силденафил, варденафил и тадалафил;

антитромботические средства, например, и предпочтительно из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ;

биологически активные вещества, понижающие давление, например, и предпочтительно из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, ингибиторов АПФ, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов α-рецепторов, блокаторов β-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, ингибиторов прокиназы, а также диуретиков;

антагонисты рецептора вазопрессина, как, например, и предпочтительно кониваптан, толваптан, лисиваптан, мозаваптан, сатаваптан, SR-121463, RWJ 676070 или BAY 86-8050;

средства бронходилаторного действия, например, и предпочтительно из группы антагонистов  $\beta$ -адреналовых рецепторов, в частности альбутерол, изопротеренол, метапротеренол, тербуталин, формотерол или сальметерол, или из группы антихолинэргических средств, в частности ипратропиум бромид;

противовоспалительные средства, например, и предпочтительно из группы глюкокортикоидов, в частности преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, беклометазон, бетаметазон, флунизолид, будезонид или флутиказон; и/или

биологически активные вещества, влияющие на жировой обмен, например, и предпочтительно из группы антагонистов тиреоидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как, например, и предпочтительно ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов переноса сложного холестерина эфира, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, антагонистов  $\alpha$ -,  $\gamma$ - и/или  $\delta$ -рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами, блокаторов поглощения холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина(ов).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению применяют в комбинации с ингибитором киназы, как, например, и предпочтительно бортезомиб, канертиниб, эрлотиниб, gefитиниб, иматиниб, лапатиниб, лестауртиниб, лонафариниб, пегаптиниб, пелитиниб, семаксаниб, сорафениб, регорафениб, сунитиниб, тандугиниб, типифариниб, ваталаниб, фасудил, лонидамин, лефлуномид, BMS-3354825 или Y-27632.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению применяют в комбинации с антагонистом рецептора серотонина, как, например, и предпочтительно с PRX-08066.

Под антитромботическими средствами, понимают, например, соединения из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антитромботическим средством, как, например, и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором тромбина, как, например, и предпочтительно с ксимелагатраном, мелагатраном, бивалирудином или клексаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом гликопротеинов (ГП) IIb-IIIa, как, например, и предпочтительно с тирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором фактора Ха, как, например, и предпочтительно с ривароксабаном, DU-176b, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, mLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с гепарином или с производным низкомолекулярного гепарина (LMW).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом витамина К, как, например, и предпочтительно с кумарином.

Под средствами, понижающими давление, предпочитают понимать соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, блокаторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов  $\alpha$ -рецепторов, блокаторов  $\beta$ -рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, ингибиторов рокиназы, а также диуретических средств.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом кальция, как, например, и предпочтительно с нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором  $\alpha$ -1-рецептора, как, например, и предпочтительно с празозином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором  $\beta$ -1-рецептора, как, например, и предпочтительно с пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, альпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразолом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целипрололом, биспрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландилолом, небивололом, эпаноололом или буциндололом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом ангиотензина АII, как, например, и предпочтительно с лосартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном или эмбурсатаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, как, например, и предпочтительно с эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фосиноприлом, квиноприлом,

периндоприлом или трандоприлом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом эндотелина, как, например, и предпочтительно с бозентаном, дарусентаном, амбрисентаном или ситакссентаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором ренина, как, например, и предпочтительно с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистами минералокортикоидных рецепторов, как, например, и предпочтительно со спиронолактоном и эплереноном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором рокиназы, как, например, и предпочтительно с фасудилом, Y-27632, SLX-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A или BA-1049.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с диуретическим средством, как, например, и предпочтительно с фуросемидом.

Под веществами, влияющими на жировой обмен, предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов переноса сложного холестерина эфиров, антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, агонистов PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  и/или PPAR- $\delta$ , блокаторов поглощения холестерина, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот, ингибиторов липазы, а также антагонистов липопротеина(ов).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором переноса сложного холестерина эфиров, как, например, и предпочтительно с торцетрапибом (CP-529414), JTT-705 или вакциной CETP (Avant).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом тироидных рецепторов, как, например, и предпочтительно с D-тироксинном, 3,5,3'-триидотиронином (T3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы из класса статинов, как, например, и предпочтительно с ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором сквален-синтазы, как, например, и предпочтительно с BMS-188494 или TAK-475.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, как, например, и предпочтительно с авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлюцимибом или SMP-797.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором микросомного белка переноса триглицерида, как, например, и предпочтительно с имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с агонистом PPAR- $\gamma$ , как, например, и предпочтительно с пиоглитазоном или розиглитазоном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с агонистом PPAR- $\delta$ , как, например, и предпочтительно с GW 501516 или BAY 68-5042.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором поглощения холестерина, как, например, и предпочтительно с эзетимибом, тиквесидом или памаквесидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором липазы, как, например, и предпочтительно с орлистатом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с полимерным адсорбером желчных кислот, как, например, и предпочтительно с холестирамином, колестиролом, колесольвамом, холестагелем или колестимидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором реабсорбции желчных кислот, как, например, и предпочтительно с ASBT (= IBAT)-ингибиторами, как, например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом липопротеина, как, например, и предпочтительно с гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Другим предметом данного изобретения являются лекарственные средства, которые содержат по



меньшей мере одно соединение согласно изобретению, обычно вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, а также их применение для ранее названных целей.

Соединения согласно изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно применять любым подходящим для этого способом, как, например, оральным, парентеральным, легочным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, дермальным, трансдермальным способом, закапыванием лекарств в глаза, ушной канал или в качестве имплантата или стента.

Для этих способов применения соединения согласно изобретению можно выпускать в подходящей для этого форме применения.

Для орального способа применения согласно техническому положению подходят быстродействующие и/или модифицированные соединения в таких формах применения, которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, как, например, таблетки (таблетки с оболочкой или без оболочки, например, устойчивые к действию желудочного сока или медленно растворимые или нерастворимые оболочки, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстро растворяющиеся в ротовой полости таблетки или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, вещество в гранулах, гранулы, порошок, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное применение может происходить, не завися от степени всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрипозвоночно или внутрипоясочно), или включая степень всасывания (например, с помощью ингаляций, внутримышечно, путем подкожной инъекции, внутрикожной инъекции, чрезкожной или внутрибрюшинной инъекции). Для парентерального применения подходят формы применения и др. препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других способов применения подходят, например, лекарственные формы для ингаляций (и др. порошковые ингаляторы, распылители, аэрозоли), капли, растворы или спреи для назального применения, таблетки, пленки/облатки или капсулы, принимаемые лингвальным, сублингвальным, или буккальным способом, суппозитории, препараты для ушей или для глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), жирорастворимые суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, импланты или стенты.

Предпочтительным является оральное или парентеральное применение, в частности оральное, внутривенное применение и применение с помощью ингаляций.

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать в указанные формы применения. Это можно осуществить известным способом при смешивании с инертными, нетоксичными, фармацевтически пригодными вспомогательными веществами. К этим вспомогательным веществам относятся и др. наполнители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннитол), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергаторы или смачивающие вещества (например, натрий додецилсульфат, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, как, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, как, например, окись железа) и вещества, улучшающие вкус и/или запах.

Предпочтительно при парентеральном применении используют количество примерно 0.001-1 мг/кг, особенно предпочтительно 0.01-0.5 мг/кг массы тела для достижения желаемого результата. Для орального применения дозировка составляет примерно 0.01-100 мг/кг, предпочтительно примерно 0.01-20 мг/кг и весьма предпочтительно 0.1-10 мг/кг веса человека.

Несмотря на это, иногда необходимо отступать от указанной дозировки, а именно, в зависимости от веса тела, способа применения, индивидуального отношения к биологически активному веществу, способа приготовления и времени или промежутков времени, в которые осуществляется применение. Так, в некоторых случаях может быть достаточно применять меньше указанного минимального количества, в то время как в других случаях необходимо превысить указанную верхнюю границу. В случае применения большего количества может быть рекомендовано разделить его на большее количество разовых доз в день.

Следующие примеры разъясняют изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

Процентные показания в следующих испытаниях и примерах являются, если не указано иное, массовыми процентами; части являются массовыми частями. Соотношение растворителя, степень разбавления и данные о концентрации жидкости в растворах, если не указано иное, относятся соответственно к объему.

## А. Примеры

## Сокращения:

Ac	ацетил
aq.	водный, водный раствор
br. d	широкий дублет (ЯМР)
br. m	широкий мультиплет (ЯМР)
br. s	широкий синглет (ЯМР)
br. t	широкий триплет (ЯМР)
c	Концентрация
cat.	каталитически
ТСХ	тонкослойная хроматография
DCI	прямая химическая ионизация (при МС)
dest.	дистиллированный
DIAD	диизопропилзаодикарбоксилат
DIEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
ДМФ	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ДСК	дифференциальная сканирующая термография
d. Th.	теор. выход
EDC	<i>N'</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> -этилкарбодимил- гидрохлорид
ee	энантиомерный избыток
энт	насыщенный энантиомерами, энантиомер
eq.	эквивалент(ы)
ESI	ионизация электроспреем (при МС)
Et	этил
ГХ-МС	Газовая хроматография, сопряженная с масс- спектрометрией
ч	час(ы)
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний- гексафторофосфат
НОВт	1-гидрокси-1 <i>H</i> -бензотриазол-гидрат
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления, высокопроизводительная жидкостная хроматография:
конц.	концентрированный

ЖХ-МС	жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
Me	метил
мин	минута (минуты)
MPLC	среднее давление жидкостной хроматографии
МС	масс-спектрометрия
МТБЭ	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
Pd/C	палладий на активном угле
Ph	фенил
PyBOP	бензотриазол-1-илокси-трис(пирролидино)фосфоний-гексафторофосфат
кол.	количественный выход
гас	рацемат
КТ	комнатная температура
R <sub>t</sub>	время удерживания (при высокопроизводительной жидкостной хроматографии)
Schmp.	температура плавления
<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил
трет.	третичный
TFA	трифторуксусная кислота
АТФУК	ангидрид трифторуксусной кислоты
ТГФ	тетрагидрофуран
ТФФО	трифенилфосфин оксид
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия
ср.	по сравнению
v/v	соотношение объем к объему (раствора)

#### Методы ВЭЖХ, ГХ-МС и ЖХ-МС

Метод 1. Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; УФ-детектирование: 210-400 нм.

Метод 2. Тип прибора масс-спектрометрии: Waters (Micromass) Quattro Micro; тип прибора ВЭЖХ: Agilent 1100 серия; колонки: Thermo Hypersil GOLD 3 мкм 20×4 мм; элюент А: 1 л воды + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 100% А → 3.0 мин 10% А → 4.0 мин 10% А → 4.01 мин 100% А (поток 2.5 мл) → 5.00 мин 100% А; печь: 50°C; поток: 2 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 3. Прибор: Micromass Quattro Premier с Waters UPLC Acquity; колонки: Thermo Hypersil GOLD 1.9 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 0.1 мин 90% А → 1.5 мин 10% А → 2.2 мин 10% А; печь: 50°C; поток: 0.33 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 4. Прибор: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; колонки: Thermo Hypersil GOLD 1.9 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацето-

нитрила + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 97% А → 0.5 мин 97% А → 3.2 мин 5% А → 4.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 5 (LC-MS). Прибор: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 30×2 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.60 мл/мин; УФ-детектирование: 208 - 400 нм.

Метод 6 (GC-MS). Прибор: Micromass GCT, GC6890; колонки: Restek RTX-35, 15 м × 200 мкм × 0.33 мкм; постоянный поток с гелием: 0.88 мл/мин; печь: 70°C; ввод: 250°C; градиент: 70°C, 30°C/мин → 310°C (выдерживать 3 мин).

Метод 7 (препаративная ВЭЖХ). Колонки: Reprosil C18, 10 мкм, 250 мм × 30 мм; элюент А: муравьиная кислота 0.1% в воде, элюент В: ацетонитрил; поток: 50 мл/мин; программа: 0-6 мин: 90% А/10% В; 6-27 мин: градиент до 95% В; 27-38 мин 95% В; 38-39 мин градиент до 10% В; 39-43 мин (конец): 60% А/40% В. Возможны незначительные отклонения градиента.

Метод 8 (препаративная ВЭЖХ). Колонки: Reprosil C18, 10 мкм, 250×30 мм; элюент А: муравьиная кислота 0.1% в воде, элюент В: метанол; поток: 50 мл/мин; программа: 0-4.25 мин: 60% А/40% В; 4.25-4.50 мин: градиент до 60% В; 4.50-17 мин градиент до 100% В; 17-19.50 мин 100% В; 19.50-19.75 мин градиент до 40% В; 19.75-22 мин (конец): 60% А/40% В. Возможны незначительные отклонения градиента.

Метод 9 (препаративная ВЭЖХ). Колонки: Sunfire C18, 5 мкм, 250×20 мм; элюент метанол/TFA 1% в воде 50/50; поток: 25 мл/мин; детектирование 210 нм, температура 40°C.

Метод 10 (препаративная ВЭЖХ). Колонки: Sunfire C18, 5 мкм, 250×20 мм; элюент ацетонитрил/TFA 1% в воде 55/45; поток: 25 мл/мин; детектирование 210 нм, температура 40°C.

Метод 11 (препаративная ВЭЖХ). Колонки: Reprosil C18, 10 мкм, 250×40 мм; элюент А: муравьиная кислота 0.1% в воде, элюент В: ацетонитрил; поток: 50 мл/мин. Программа: 0-6 мин: 90% А/10% В; 6-40 мин; градиент до 95% В; 40-53 мин: 5% А/95% В; 53.01-54 мин: градиент до 10% В; 54.01-57 мин: 90% А/10% В.

Метод 12 (хиральная препаративная ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak AD-H 250×20 мм; поток: 20 мл/мин; элюент: изопропанол/этанол/изогексан 15:15:70 (об./об./об.); детектор 230 нм.

Метод 13 (хиральная аналитическая ВЭЖХ): колонки Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×4.6 мм; температура 30°C; поток: 1 мл/мин; элюент: изопропанол/этанол/изогексан 15:15:70 (об./об./об.); детектор 220 нм.

Метод 14 (хиральная аналитическая ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak AS-H 5 мкм, 250×4.6 мм; температура 30°C; поток: 1 мл/мин; элюент: этанол/изогексан 50:50 превращают с 1% воды и 0.2% трифторуксусной кислоты; детектор 220 нм.

Метод 15 (препаративная ВЭЖХ). Как метод 7, но с использованием колонок Chromatorex C18 250×30 мм.

Метод 16 (хиральная препаративная ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak AZ-H 250×20 мм; поток: 20 мл/мин; элюент: этанол/изогексан 50:50 (об./об.) превращают с 1% воды и 0.2% трифторуксусной кислоты; детектор 230 нм.

Метод 17 (хиральная аналитическая ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak AZ-H 5 мкм, 250×4.6 мм; температура 40°C; поток: 1 мл/мин; элюент: этанол/изогексан 50:50 (об./об.) превращают с 1% воды и 0.2% трифторуксусной кислоты; детектор 220 нм.

Метод 18 (хиральная препаративная ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak AD-H 250×20 мм; поток: 20 мл/мин; элюент: изопропанол/изогексан 50:50 (об./об.) превращают с 1% воды и 0.2% трифторуксусной кислоты; детектор 230 нм.

Метод 19 (хиральная аналитическая ВЭЖХ): колонки Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×4.6 мм; температура 30°C; поток: 1 мл/мин; элюент: изопропанол/изогексан 50:50 (об./об.) превращают с 1% воды и 0.2% трифторуксусной кислоты; детектор 220 нм.

Метод 20 (хиральная препаративная ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak AD-H 250×20 мм; поток: 20 мл/мин; элюент: этанол/изогексан 70:30 (об./об.) превращают с 1% воды и 0.2% трифторуксусной кислоты; детектор 230 нм.

Метод 21 (хиральная аналитическая ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×4.6 мм; температура 40°C; поток: 1 мл/мин; элюент: этанол/изогексан 70:30 (об./об.) превращают с 1% воды и 0.2% трифторуксусной кислоты; детектор 220 нм.

Метод 22 (препаративная ВЭЖХ). Колонки: Sunfire C18, 5 мкм, 250×20 мм; элюент ацетонитрил/Wasser 60:40; поток: 25 мл/мин; детектирование 210 нм, температура 40°C.

Метод 24 (препаративная ВЭЖХ). Колонки: Sunfire C18, 5 мкм, 75×30 мм; элюент ацетонитрил/0.05%-ная TFA в воде 1:99 до 2.25 мин, затем ацетонитрил/1% TFA в воде 95:5; поток: 60 мл/мин; детектирование 210 нм, температура 40°C.

Метод 25 (хиральная аналитическая ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak AD-H 5мкм, 250×4.6 мм; температура 30°C; поток: 1 мл/мин; элюент: изопропанол/изогексан 5:95 (об./об.); детектор 220 нм.

Метод 26 (MS). Прибор: Thermo Fisher-Scientific DSQ; химическая ионизация; реакционный газ NH<sub>3</sub>; исходная температура: 200°C; энергия ионизации 70 eV.

Метод 27 (хиральная аналитическая ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak AD-H 5мкм, 250×4.6 мм; температура 30°C; поток: 1 мл/мин; элюент: изопропанол/этанол/изогексан 25:25:50 (об./об./об.); детектор 220 нм.

Метод 28 (LC-MS). MCW\_SQ-HSST3\_long. Прибор: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм; 50×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 95% А → 6.0 мин 5% А → 7.5 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.35 мл/мин; УФ-детектирование: 210-400 нм.

Метод 29 (хиральная препаративная ВЭЖХ). Колонки: Daicel Chiralpak IC 5 мкм, 250×20 мм; поток: 20 мл/мин; температура 25°C; детектор: 220 нм; элюент: ацетонитрил/MTBE 50:50 (об./об.).

Метод 30 (хиральная аналитическая ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak IC 5 мкм, 250×4.6 мм; поток: 1 мл/мин; температура 30°C; детектор: 220 нм; элюент: ацетонитрил/MTBE 50:50 (об./об.).

Метод 31 (хиральная препаративная ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250×20 мм; поток: 20 мл/мин; температура 30°C; детектор: 285 нм; элюент: ацетонитрил/MTBE 50:50 (об./об.).

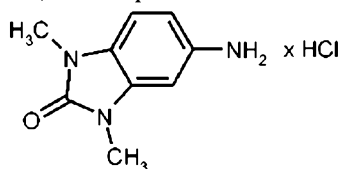
Метод 32 (хиральная аналитическая ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250×4.6 мм; поток: 1 мл/мин; температура 30°C; детектор: 285 нм; элюент: ацетонитрил/MTBE 50:50 (об./об.).

Метод 33 (хиральная препаративная ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250×20 мм; поток: 20 мл/мин; температура 30°C; детектор: 285 нм; элюент: ацетонитрил/MTBE 20:80 (об./об.).

Метод 34 (хиральная аналитическая ВЭЖХ). Колонки Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250×4.6 мм; поток: 1 мл/мин; температура 30°C; детектор: 285 нм; элюент: ацетонитрил/MTBE 50:50 (об./об.).

#### Исходные и промежуточные соединения

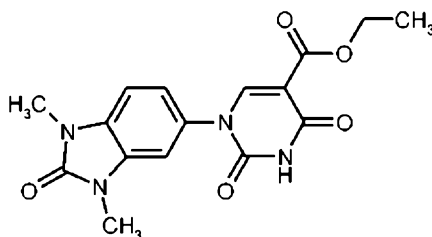
Пример 1А. 5-Амино-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он гидрохлорид



33.2 г (160 ммоль) 1,3-диметил-5-нитро-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (получение: см. WO 2007/120339, пример 2, стр. 33) гидрировали в 1790 мл этанола (растворенного лишь частично) в присутствии 8.8 г палладиевого катализатора (10%-ного на активном угле, смоченного 50% воды) при комнатной температуре и гидрировали при давлении водорода 1 атм. В течение реакции исходное вещество растворилось. После полного превращения (6 ч) удалили катализатор с помощью фильтрации через кизельгур. Фильтрат смешали с 45 мл раствора хлороводорода (4N в диоксане), затем сгустили в ротационном выпарном аппарате до сухого состояния. Затем остаток высушили в высоком вакууме. Получили 31.8 г (91% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1): R<sub>t</sub> = 0.18 мин; m/z = 178 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 7.06 - 7.15 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 10.29 (br.s, 3H).

Пример 2А. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

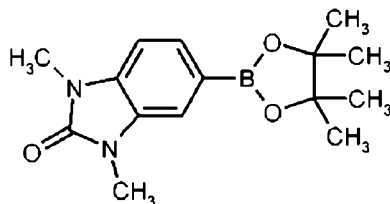


52.80 г (247.1 ммоль) соединения из примера 1А и 64.07 г (247.1 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата (получение: см. Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) поместили в 2 л этанола и смешали с 51.7 мл (370.7 ммоль) триэтиламина. Полученную густую суспензию нагревали в течение 1.5 ч до температуры обратного потока, причем образовался чистый раствор. После легкого охлаждения (примерно 60°C) добавили 27.73 г (247.1 ммоль) калий-трет-бутилата. Реакционную смесь снова нагрели до температуры обратного потока и перемешивали в течение 7 ч при этой температуре. После охлаждения до комнатной температуры в ротационном выпарном аппарате удалили примерно половину растворителя. Сгущенную реакционную смесь вылили в 7.5 л 1N соляной кислоты. Отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок,

промыли 800 мл воды и высушили в высоком вакууме. Получили 71.7 г (85% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.63$  мин;  $m/z = 345$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.26 (s, 1H).

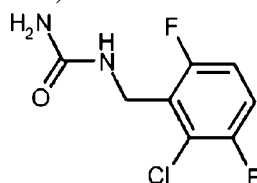
Пример 3А. 1,3-Диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он



3.16 г 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (12.44 ммоль) и 43 мг (70%-ной чистоты, 0.124 ммоль) дибензоилперокси поместили в 12 мл ацетонитрила при комнатной температуре и смешали с 1.47 г (8.3 ммоль) 5-амино-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (полученного таким образом, как описано в примере 1А, но без обработки хлороводородом) и 1.48 мл (12.44 ммоль) трет-бутилнитрита. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана, смешали раствор с диатомовой землей и снова сгустили в ротационном выпарном аппарате до сухого состояния. Остаток очистили через силикагелевый картридж (элюент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 2:1-1:1). Фракции, содержащие вещество, сгустили на ротационном выпарном аппарате. Остаток смешали с 10 мл пентана, откачали выпавшее в осадок твердое вещество, повторно промыли пентаном и высушили в высоком вакууме. Получили 860 мг названного в заголовке соединения (94%-ной чистоты). При повторной хроматографии на силикагеле маточного шелока дополнительно смогли получить 230 мг названного в заголовке соединения (общий выход 43% теор. вых.). ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.95$  мин;  $m/z = 289$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 12H), 3.33 (s, частично при сигнале воды), 3.35 (s, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.44 (d, 1H).

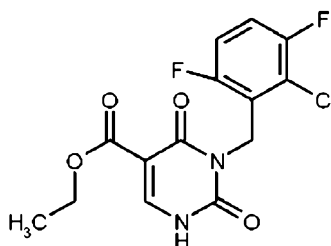
Пример 4А. 1-(2-Хлор-3,6-дифторбензил)мочевина



1.50 г (8.44 ммоль) 2-хлор-3,6-дифторбензиламина и 2.03 г (33.8 ммоль) мочевины поместили в 4 мл воды. После добавления 90 мкл (примерно 1 ммоль) концентрированной соляной кислоты реакционную смесь нагревали в течение 3.5 ч обратным потоком. После охлаждения до комнатной температуры добавили 100 мл воды и перемешивали смесь в течение 30 мин. Отфильтровали кристаллы, выпавшие в осадок, дважды промыли небольшим количеством воды, затем небольшим количеством метилтретбутилового эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 1.16 г (62% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.79$  мин;  $m/z = 221$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.34 (dd, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.36 (t, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 1H).

Пример 5А. Этил-3-(2-хлор-3,6-дифторбензил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

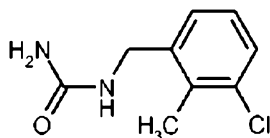


Суспензию 1.16 г (5.25 ммоль) 1-(2-хлор-3,6-дифторбензил)мочевины из примера 4А и 1.59 мл (7.86 ммоль) диэтилэтоксиметиленмалоната в 2 мл этанола нагрели до 140°C (температуры ванны) и перемешивали в течение ночи при этой температуре. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, растворили примерно в 6 мл этанола, смешали с 535 мг (7.9 ммоль) метилата натрия и снова нагрели обратным потоком. Через 2 ч добавили еще 0.5 экв. основания и нагревали смесь последующие 3 дня до температуры обратного потока. После охлаждения до комнатной температуры смесь подкислили 1М

соляной кислоты и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты/метилтрибутиловым эфиром 1:1. Отфильтровали твердое вещество, промыли метилтрибутиловым эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 851 мг (45% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.79$  мин;  $m/z = 345$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.20 - 7.29 (m, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.94 - 12.05 (m, 1H).

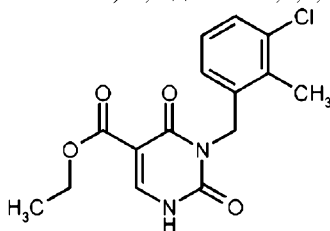
Пример 6А. 1-(3-Хлор-2-метилбензил)мочевина



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 4А при продолжительности реакции 6 ч. Из 2.00 г (12.85 ммоль) 3-хлор-2-метилбензиламина и 3.08 г (51.40 ммоль) мочевины получили 2.36 г (92% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.72$  мин;  $m/z = 199$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.29 (s, 3H), 4.19 (d, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.36 (t, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 1H).

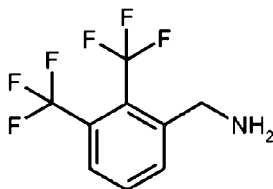
Пример 7А. Этил-3-(3-хлор-2-метилбензил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Суспензию 2.36 г (11.88 ммоль) 1-(3-хлор-2-метилбензил)мочевины из примера 6А и 3.60 мл (17.82 ммоль) диэтилэтоксиметиленмалоната в 3 мл этанола нагрели до 140°C (температуры ванны) и полученный раствор перемешивали затем в течение 3 ч при этой температуре. Смесь, охлажденную до комнатной температуры, растворили примерно в 20 мл этанола, смешали с 1.21 г (17.8 ммоль) метилата натрия и снова нагревали обратным потоком в течение 1.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь по каплям добавили в 100 мл охлажденной на льду 0.5М соляной кислоты. Отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли метилтрибутиловым эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 2.20 г (57% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.90$  мин;  $m/z = 323$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.06 (br. s, 1H).

Пример 8А. 1-[2,3-бис(Трифторметил)фенил]-2-метанамин

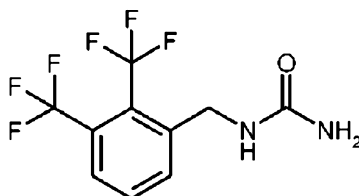


В атмосферу аргона поместили 69.38 мл (69.38 ммоль) боран-тетрагидрофуранового комплекса (1.0М) и охладили реакционную смесь до 0°C. Затем каплями добавили раствор 5.53 г (23.13 ммоль) 2,3-бис(трифторметил)бензонитрила (получение см. Журнал Органической химии 1973, 9(5), 1019-1024, 1046-1050) в 50 мл тетрагидрофурана и перемешивали в течение 3 ч обратным потоком. Реакционную смесь охладили до 0°C, подкислили 1N соляной кислотой и сгустили в вакууме. Остаток разбавили водой и трижды промыли водную фазу дихлорметаном. Затем с помощью 1N натрового щелока установили уровень pH 14, трижды экстрагировали дихлорметаном и высушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 4.07 г (70% теор. выхода) названного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 244$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.99 (br.s, 2H), 3.90 - 3.97 (m, 2H), 7.83 - 7.92 (m, 2H), 8.17 - 8.23 (m, 1H).

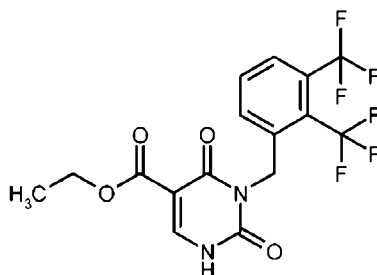
Пример 9А. 1-[2,3-бис(Трифторметил)бензил]мочевина



В 1.3 мл воды поместили 780 мг (3.21 ммоль) 1-[2,3-бис(трифторметил)фенил]метанамина из примера 8А, а также 771 мг (12.83 ммоль) мочевины, по каплям смешали с 34 мкл (0.41 ммоль) концентрированной соляной кислоты и нагревали смесь в течение 3 ч обратным потоком. Затем смешали с водой при комнатной температуре (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Отфильтровали образовавшееся твердое вещество, дважды промыли водой, а также диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 541 мг (59% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 287$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.40 - 4.45 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.57 - 6.63 (m, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 2H), 7.91 - 7.95 (m, 1H).

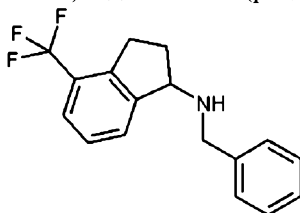
Пример 10А. Этил-3-[2,3-бис(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Смесь из 2.01 г (7.04 ммоль) 1-[2,3-бис(трифторметил)бензил]мочевины из примера 9А и 2.13 мл (10.60 ммоль) диэтил(этоксиметилен)малоната перемешивали при 140°C в течение 4 дней в противотоке аргона. Затем реакционную смесь разбавили этанолом (20 мл), потом смешали с 0.72 г (10.60 ммоль) метилата натрия и нагревали последующие 2.5 ч обратным потоком. Смесь, доведенную до комнатной температуры, по каплям добавили в охлажденную на льду соляную кислоту (400 мл, 0.5М) и отфильтровали полученное твердое вещество. Осадок на фильтре смешали с метилтрибутиловым эфиром, отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 1.92 г (67% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 411$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.17 (br.s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 12.15 (br.s, 1H).

Пример 11А. N-бензил-4-(трифторметил)индан-1-амин (рацемат)

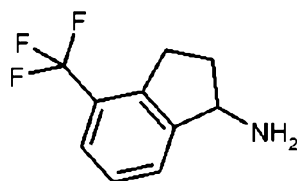


К смеси из 15.40 г (0.075 моль) 4-(трифторметил)-1-инданона, а также 9.78 мл (0.090 моль) бензиламина в 462 мл дихлорметана добавили 33.0 мл (0.112 моль) титан(IV)изопропилата и перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем при 0°C по частям добавили 5.65 г (0.149 моль) боргидрида натрия и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем для переработки при сильном выделении газа по каплям добавили воду. Потом смесь разбавили водой, а также дихлорметаном (по 500 мл), высушили органическую фазу над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили фильтрат. Полученное таким образом исходное вещество очистили с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этиловый эфир уксусной кислоты, 10:1). Получили 12.80 г (58% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 292$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.31 - 2.42 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 1H), 2.81 - 2.93 (m, 1H), 3.04 - 3.15 (m, 1H), 3.72 - 3.85 (m, 2H), 4.14 - 4.22 (m, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.68 (d, 1H).

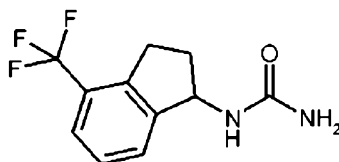
Пример 12А. 4-(Трифторметил)индан-1-амин (рацемат)





В 230 мл тетрагидрофурана поместили 9.70 г (0.032 моль) N-бензил-4-(трифторметил)индан-1-амин из примера 11А, затем смешали с 5.00 г палладия (10%-ного на активном угле) и гидрировали смесь при комнатной температуре при нормальном давлении водорода в течение ночи. Затем смесь отфильтровали через кизельгур и сгустили фильтрат. Получили 6.40 г (98% теор. выхода) исходного вещества, которое стали преобразовывать без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 202$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

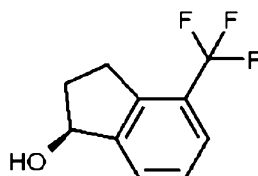
Пример 13А. 1-[4-(Трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]мочевина (рацемат)



В 25 мл воды поместили 6.40 г (0.03 ммоль) 4-(трифторметил)индан-1-амин из примера 12А, а также 9.55 г (0.159 ммоль) мочевины, по каплям смешали с 0.34 мл (0.004 моль) концентрированной соляной кислоты и нагревали смесь в течение 3 ч обратным потоком. Смесь смешали с водой при комнатной температуре (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Отфильтровали образовавшееся вещество, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Исходное вещество перекристаллизовали во время размешивания с диэтиловым эфиром (50 мл). Получили 4.60 г (59% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 245$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.71- 1.82 (m, 1H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 2.84 - 2.96 (m, 1H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 5.12 (q, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.53 (dd, 2H).

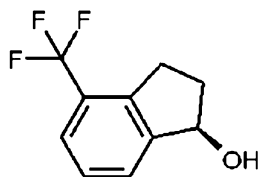
Пример 14А. (S)-4-трифторметил-индан-1-ол



Раствор 55.7 г (278.3 ммоль) 4-трифторметил-1-инданона, 194 мл (1.391 моль) триэтиламина и 1.60 г (2.50 ммоль) RuCl(п-цимен)[(S,S)-TsDPEN] (№ CAS: 192139-90-5; ИЮПАК-название: (S,S)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтандин(хлор)[1-метил-4-(пропан-2-ил)бензол]рутений(II)) в 258 мл дихлорметана нагрели в атмосфере аргона до 35°C и при этой температуре медленно смешали с 52.5 мл (1.391 моль) муравьиной кислоты (время добавления примерно 40 мин). При этом температура реакционной смеси достигла 42°C. После полного добавления смесь перемешивали последующие 2 ч при 38°C. Удалили все летучие компоненты в ротационном выпарном аппарате и в высоком вакууме. Затем остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана и очистили с помощью 1 кг силикагеля (элюент: сначала 3 л циклогексана/этилового эфира уксусной кислоты 5:1, затем 6 л циклогексана/этилового эфира уксусной кислоты 1:1). Объединенные фракции сгустили в ротационном выпарном аппарате и высушили вещество в высоком вакууме. Получили 51.2 г (90% теор. выхода) названного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.76 - 1.91 (m, 1H), 2.40 (ddt, 1H), 2.86 (dt, 1H), 3.01 - 3.13 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.45 (d, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 1H). Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 25):  $R_t = 7.49$  мин; 99% ee.

Пример 15А. (R)-4-трифторметилиндан-1-ол



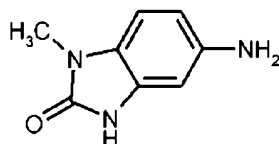
Аналогично примеру 14А восстановили 5 г (25.0 ммоль) 4-трифторметил-1-инданона в присутствии 143 мг (0.225 ммоль) RuCl(п-4HMeH)[(R,R)-TsDPEN] (№ CAS: 192139-92-7; ИЮПАК-название: (R,R)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтандин(хлор)[1-метил-4-(пропан-2-ил)бензол]рутений(II)). Получили 4.60 г (91% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 3.43$  мин; MS (CI-pos):  $m/z = 202$  ( $M$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.94 (br d, 1H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 2.55 (dddd, 1H), 2.91 - 3.04

(m, 1H), 3.19 - 3.30 (m, 1H), 5.27 (q, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.60 (d, 1H).

Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 25):  $R_t$  = 6.51 мин; ee приблизительно 96%.

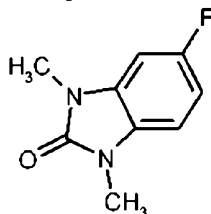
Пример 16А. 5-Амино-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он



В 78.0 мл смеси тетрагидрофурана/метанола (1:2) поместили 2.43 г (12.6 ммоль) 1-метил-5-нитро-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она [синтез описан в US 6114532], затем добавили 134 мг (0.13 ммоль) палладия (10%-го на активном угле) и гидрировали смесь в течение ночи при нормальном давлении водорода. Затем отфильтровали реакционную смесь через кизельгур, остаток повторно промыли тетрагидрофураном и сгустили фильтрат. Получили 1.89 г (92% теор. выхода) необходимого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.16 (s, 3H), 4.66 - 4.71 (m, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 10.39 (s, 1H).

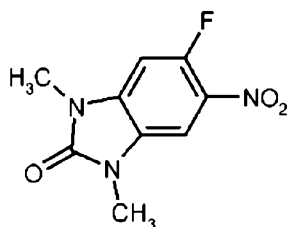
Пример 17А. 5-Фтор-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он



В атмосферу аргона поместили 5.0 мл ДМФ при 0°C и смешали с 318 мг (7.96 ммоль) гидрида натрия (60%-ной суспензией в минеральном масле). Затем по каплям добавили раствор 881 мг (5.30 ммоль) 5-фтор-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она [синтез описан в US 2010/0305102, стр. 28, пример 26.3] в 5.0 мл ДМФ и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Потом по каплям добавили 0.43 мл (6.90 ммоль) подметана и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем снова при 0°C добавили гидрид натрия (1.0 экв.), перемешивали последующие 15 мин и затем по каплям добавили иодметан (1.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем смешали с водой (100 мл) и экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты (3×50 мл). Объединенные органические фазы промыли водой, а также насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили фильтрат. Полученное таким образом исходное вещество очистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты, градиент 7:1-4:1). Получили 672 мг (69% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 0.69 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 181 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.33 (s, 3H), 3.3 (s, скрыт сигналом воды), 6.85 - 6.93 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 2H).

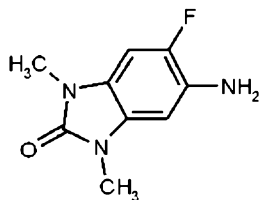
Пример 18А. 5-Фтор-1,3-диметил-6-нитро-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он



В 3.5 мл тетрагидрофурана в атмосфере аргона поместили 670 мг (3.72 ммоль) 5-фтор-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она из примера 17А при 0°C. Затем по каплям добавили 0.24 мл (3.72 ммоль) азотной кислоты (65%-ной) и перемешивали смесь в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь вылили на ледяную воду (50 мл), отфильтровали образовавшееся твердое вещество, промыли водой (20 мл) и затем высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 807 мг (92% теор. выхода) исходного соединения, которое стали преобразовывать без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 0.70 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 226 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.99 (d, 1H).

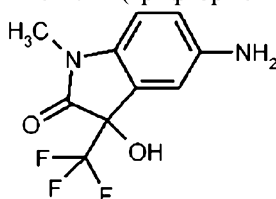
Пример 19А. 5-Амино-6-фтор-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он



В 22.2 мл смеси тетрагидрофурана/метанола (1:2) поместили 806 мг (3.58 ммоль) 5-фтор-1,3-диметил-6-нитро-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она из примера 18А, затем добавили 38 мг (0.04 ммоль) палладия (10%-го на активном угле) и гидрировали смесь в течение ночи при нормальном давлении водорода. Затем отфильтровали реакцию смесь через кизельгур, остаток повторно промыли метанолом, фильтрат сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 668 мг (85%-ной чистоты, 81% теор. выхода) исходного соединения, которое стали преобразовывать без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 196$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.21 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.78 (br.s, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.98 (d, 1H).

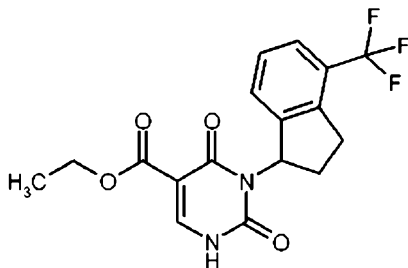
Пример 20А. 5-Амино-3-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он



В 20.0 мл этанола поместили 2.45 г (8.87 ммоль) 3-гидрокси-1-метил-5-нитро-3-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она [получение см. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2008, 45, 4, стр. 969-973], затем добавили 600 мг палладия (10%-го на активном угле) и гидрировали смесь в течение 4 ч при нормальном давлении водорода. Затем отфильтровали реакцию смесь через кизельгур, остаток промыли метанолом (30 мл) и сгустили фильтрат. Получили 2.06 г (91% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 247$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.07 (s, 3H), 4.97 - 5.33 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.77 - 6.81 (m, 2H), 7.51 (s, 1H).

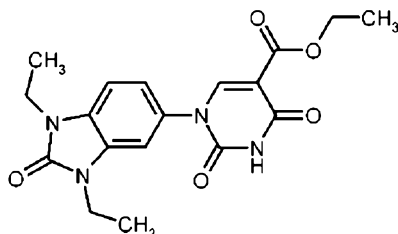
Пример 21А. Этил-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



Смесь из 5.2 г (20 ммоль) 1-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]мочевины из примера 13А и 8.26 мл (41 ммоль) диэтил-(этоксиметил)малоната нагревали при 140°C в течение 24 ч обратным потоком (вначале слегка помешивали, затем перемешивали и поддерживали в однородном состоянии). После охлаждения до комнатной температуры добавили 47.7 мл этанола, а также 2.78 г (41 ммоль) метилата натрия и нагревали смесь последующие 24 ч обратным потоком. Для переработки реакцию смесь сгустили в вакууме, подкислили 1М соляной кислоты (80 мл) и трижды экстрагировали каждый раз по 80 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили фильтрат. Остаток очистили с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этиловый эфир уксусной кислоты 3:1 - 1:3). Получили 4.20 г (56% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 369$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.27 - 2.38 (m, 1H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 3.01 - 3.13 (m, 1H), 3.23 - 3.32 (m, 1H), 4.10 - 4.22 (m, 2H), 6.29 - 6.46 (m, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 1H), 11.74 - 11.99 (m, 1H).

Пример 22А. Этил-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

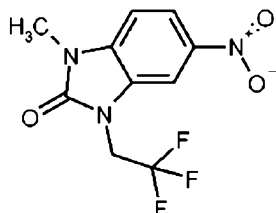


В 31 мл этанола поместили 1.00 г (4.13 ммоль) 5-амино-1,3-диэтил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он - гидрохлорида, 0.63 мл (4.55 ммоль) триэтиламина, а также 1.07 г (4.13 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата (получение см. Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) и нагревали смесь в течение 2 ч обратным потоком. Затем при комнатной температуре добавили 464 мг (4.13 ммоль) третбутилата калия и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали в течение последующих 3 ч при обратном потоке. Для переработки при комнатной температуре смешали с водой и подкислили с помощью 1N соляной кислоты. Откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, один раз промыли водой, а также этиловым эфиром уксусной кислоты и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 783 мг (51% теор. выхода) необходимого соединения.

ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 373$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.18 - 1.26 (m, 9H), 3.83 - 3.95 (m, 4H), 4.17 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

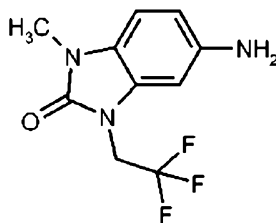
Пример 23A. 1-Метил-5-нитро-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он



8.00 г (41.4 ммоль) 1-метил-5-нитро-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она [синтез описан в US 6114532] с 11.45 г (82.8 ммоль) карбоната калия положили в 600 мл ацетонитрил/ДМФ 2:1 (об./об.) и смешали с 7.48 мл (45.6 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната. Реакционную смесь нагрели до температуры обратного потока и перемешивали в течение ночи при этой температуре. После охлаждения до комнатной температуры смесь вылили в 1.8 л 0.1N соляной кислоты. Твердое вещество, выпавшее в осадок, отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 11.3 мг (97% теор. выхода) названного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.44 (s, 3H), 4.97 (q, 2H), 7.44 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H).

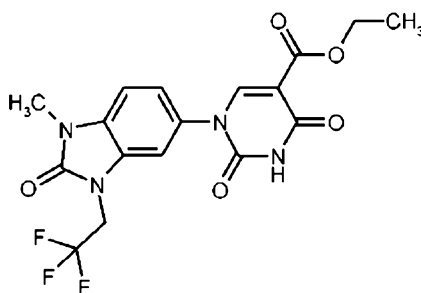
Пример 24A. 5-Амино-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он



11.3 г (41.06 ммоль) соединения из примера 23A поместили в 623 мл метанол/тетрагидрофурана 2:1 (об./об.). Добавили 1.66 г палладия на угле (10% на угле) и 25.9 г (410.6 ммоль) формиата аммония и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при 70°C. После охлаждения до комнатной температуры отфильтровали катализатор и в ротационном выпарном аппарате освободили фильтрат от растворителей. Остаток смешали с 100 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и смешали с 400 мл воды. Отфильтровали образовавшееся твердое вещество, промыли 50 мл воды и высушили в высоком вакууме. Получили 8.90 г (86% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 0.41$  мин;  $m/z = 246$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.25 (s, 3H), 4.63 (q, 2H), 4.89 (br. s, 2H), 6.37 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.85 (d, 1H).

Пример 25A. Этил-1-[1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

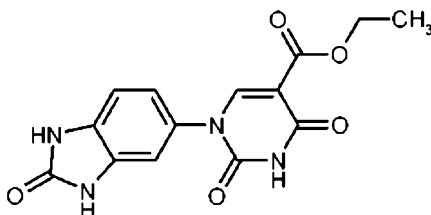


8.90 г (36.3 ммоль) соединения из примера 24А и 9.41 г (36.3 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата (получение: см. Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) нагревали в 784 мл этанола в течение 1.5 ч до температуры обратного потока. После легкого охлаждения (примерно 60°C) добавили 4.07 г (36.3 ммоль) трет-бутилата калия. Реакционную смесь снова нагревали в течение 30 мин до температуры обратного потока. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вылили в 5 л охлажденной 1N соляной кислоты. Отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли 800 мл воды и высушили в высоком вакууме. Получили 12.7 мг (83% теор. выхода) названного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.70$  мин;  $m/z = 413$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.78 (q, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

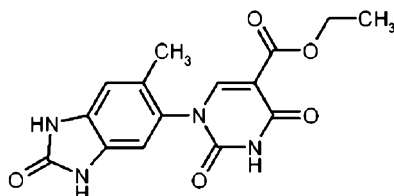
Пример 26А. Этил-2,4-диоксо-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение необходимого соединения осуществляли аналогично примеру 25А с использованием 1.00 г (6.71 ммоль) 5-амино-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она и 1.74 г (6.71 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата. Получили 1.60 г (75% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 317$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 10.84 - 10.90 (m, 2H), 11.61 (s, 1H).

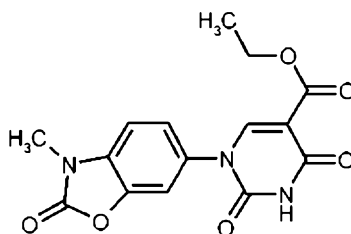
Пример 27А. Этил-1-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



1.59 г (6.13 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата (получение см. Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8), а также 1.00 г (6.13 ммоль) 5-амино-6-метил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она нагревали в 46 мл этанола в течение 2 ч обратным потоком. Затем при комнатной температуре добавили 0.69 г (6.13 ммоль) трет-бутилата калия и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре, а также в течение 1 ч обратным потоком. Для переработки реакционную смесь смешали с водой и подкислили с помощью 1N соляной кислоты. Отфильтровали полученное твердое вещество, промыли водой, а также этиловым эфиром уксусной кислоты и затем высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 1.46 г (72% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 331$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 11.65 (s, 1H).

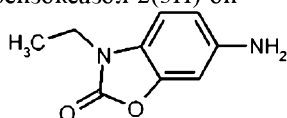
Пример 28А. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



40.0 г (243.7 ммоль) 6-амино-3-метил-1,3-бензоксазол-2(3H)-она поместили в 2.5 л этанола и смешали с 63.2 г (243.7 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата (получение см. Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8). Через несколько минут образовалась густая суспензия. Эту смесь нагревали в течение 1.5 ч до температуры обратного потока. После легкого охлаждения (примерно 60°C) добавили 27.3 г (243.7 ммоль) трет-бутилата калия и перемешивали реакционную смесь в течение 4.5 ч при температуре обратного потока. Для переработки реакционную суспензию слегка охладили (примерно 60°C) и затем влили при помешивании в 10 л холодной 1N соляной кислоты. Откачали твердое вещество, промыли водой и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при температуре 70°C в течение ночи. Получили 64.0 г (79% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 332$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.69 (s, 1H).

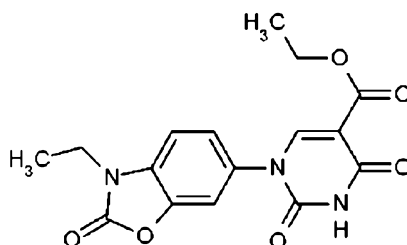
Пример 29А. 6-Амино-3-этил-1,3-бензоксазол-2(3H)-он



В 32.5 мл этанола поместили 1.00 г (4.80 ммоль) этил-6-нитро-1,3-бензоксазол-2(3H)-она [получение см. WO 2007/120339 A1, 37-38], затем добавили 51 мг (0.05 ммоль) палладия (10%-го на активном угле) и гидрировали смесь в течение ночи при нормальном давлении водорода. Затем реакционную смесь отфильтровали через кизельгур и сгустили фильтрат. Остаток поместили в 50.0 мл смеси этанол/ТГФ (1:1), смешали с 50 мг (0.05 ммоль) палладия (10%-го на активном угле) и затем гидрировали смесь в течение ночи при нормальном давлении водорода. Реакционную смесь снова отфильтровали через кизельгур, фильтровальный остаток повторно промыли этанолом и сгустили фильтрат. Остаток размешали с этанолом, отфильтровали твердое вещество и повторно промыли этанолом. После высушивания в высоком вакууме получили 747 мг необходимого соединения (83% теор. вых.). ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 0.29$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 179$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.21 (t, 3H), 3.74 (q, 2H), 4.99 - 5.05 (m, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.94 (d, 1H).

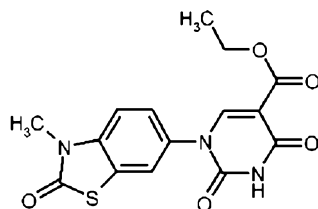
Пример 30А. Этил-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



746 мг (4.19 ммоль) 6-амино-3-этил-1,3-бензоксазол-2(3H)-она из примера 29А, а также 1.09 г (4.19 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата поместили в 32 мл этанола и нагревали в течение 2 ч обратным потоком. После охлаждения до комнатной температуры добавили 470 мг (4.19 ммоль) трет-бутилата калия и затем перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем нагревали смесь в течении 1 ч обратным потоком. Для переработки при комнатной температуре реакционную смесь смешали с водой и подкислили с помощью 1M соляной кислоты. Отфильтровали полученное твердое вещество, промыли водой, а также этиловым эфиром уксусной кислоты/метилтрибутиловым эфиром (1:1) и высушивали в течение ночи при 50°C вакууме. Получили 951 мг (66% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

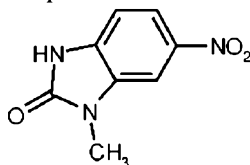
Пример 31А. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



450 мг (2.50 ммоль) 6-амино-3-метил-1,3-бензотиазол-2(3H)-она (J. Het. Chem. 1992, 29 (5), 1069-1076, пример 8b) а также 647 мг (2.50 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата поместили в 19 мл этанола и нагревали смесь в течение 2 ч обратным потоком. После охлаждения до комнатной температуры добавили 280 мг (2.50 ммоль) трет-бутилата калия и затем перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки реакционную смесь смешали с водой, подкислили 1М соляной кислоты и отфильтровали образовавшееся твердое вещество. Твердое вещество промыли водой, а также этиловым эфиром уксусной кислоты и высушивали в течение ночи в вакууме при температуре 50°C. Получили 736 мг (85% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 348$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.51- 7.55 (m, 1H), 7.83 - 7.86 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

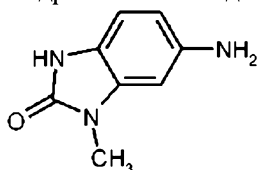
Пример 32А. 1-Метил-6-нитро-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он



В диметилформамид (9 мл) положили 500 мг (2.99 ммоль) N<sup>2</sup>-метил-4-нитробензол-1,2-диамина [синтез описан в WO 2008/128009, стр. 49], затем добавили 4.17 мл (0.73 ммоль) триэтиламина, а также 2.42 г (15.0 ммоль) N,N'-карбонилдиимидазола и перемешивали смесь в течение 5 ч при температуре 100°C. Затем реакционную смесь смешали с водой и с помощью 1М соляной кислоты установили уровень pH 3. Отфильтровали полученное твердое вещество, промыли водой и высушивали в течение ночи при 50°C вакууме. Получили 482 мг (91%-ной чистоты, 76% теор. выхода) необходимого соединения. Исходный продукт преобразовали без последующей очистки. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 194$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.37 (s, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.97 - 8.01 (m, 1H), 8.02 - 8.03 (m, 1H), 11.64 (s, 1H).

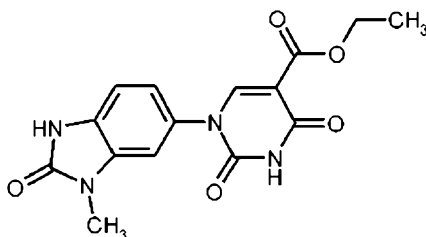
Пример 33А. 6-Амино-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он



В 31 мл этанола поместили 480 мг (2.49 ммоль) нитросоединения из примера 32А, затем добавили 132 мг (0.12 ммоль) палладия (10%-го на активном угле) и гидрировали смесь в течение 2 ч при нормальном давлении водорода. Затем отфильтровали реакционную смесь через кизельгур, остаток повторно промыли метанолом и сгустили фильтрат. Получили 418 мг (90%-ной чистоты, 93% теор. выхода) необходимого соединения. Исходный продукт преобразовали без последующей очистки. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 164$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.16 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.23 (dd, 1H), 6.28 - 6.31 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

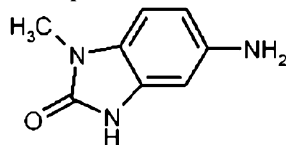
Пример 34А. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



410 мг (2.51 ммоль) 6-амино-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она из примера 33А, а также 651 мг (2.51 ммоль) этил-(2E)-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата [получение см. Senda,

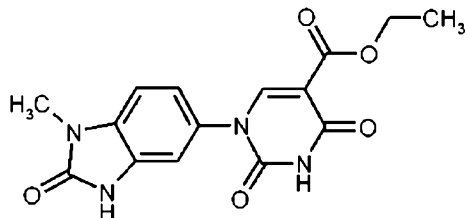
Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-1388] поместили в 19 мл этанола и нагревали смесь в течение 2 ч обратным потоком. Затем при комнатной температуре добавили 282 мг (2.51 ммоль) трет-бутилата калия и нагревали последующие 3 ч обратным потоком. Для переработки реакцию смесь смешали с водой и подкислили с помощью 1N соляной кислоты до уровня pH 3. Откачали образовавшееся твердое вещество, промыли этиловым эфиром уксусной кислоты и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 251 мг (73%-ной чистоты, 22% теор. выхода) необходимого соединения, которое стали преобразовывать без дальнейшей очистки. Оставшийся фильтрат трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток размешали со смесью этилового эфира уксусной кислоты/метилтретбутилового эфира, отфильтровали твердое вещество и высушили в высоком вакууме. Таким образом получили 443 мг (53% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 331$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 35A. 5-Амино-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он



29.5 г (150 ммоль) 1-метил-5-нитро-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она [синтез описан в US 6114532] поместили в 630 мл метанола и 315 мл тетрагидрофурана, смешали с 1.62 г палладия (10%-го на активном угле) и гидрировали при нормальном давлении водорода при комнатной температуре. В конце реакции реакцию смесь очистили через кизельгур и сгустили фильтрат в ротационном выпарном аппарате. Остаток размешали с диэтиловым эфиром, откачали и высушили. Получили 24.5 мг (96% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 164$  (M+H)<sup>+</sup>.

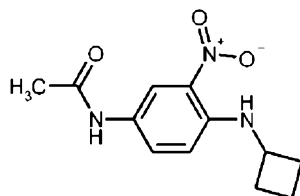
Пример 36A. Этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



5.00 г (29.3 ммоль) 5-амино-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она из примера 35A и 7.60 г (29.3 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата поместили в 250 мл этанола и нагревали в течение 2 ч обратным потоком. После охлаждения до комнатной температуры добавили 3.29 г (29.3 ммоль) трет-бутилата калия и перемешивали реакцию смесь в течение последующих 2 ч обратным потоком. Для переработки реакцию смесь подкислили при комнатной температуре с помощью 4M соляной кислоты и разбавили водой. Смесь частично сгустили в вакууме и отфильтровали оставшуюся суспензию. Фильтровальный осадок промыли водой, а также этиловым эфиром уксусной кислоты и высушили в вакууме при температуре 30°C. Получили 7.56 г (78% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 0.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 331$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 11.63 (s, 1H).

Пример 37A. N-[4-(циклобутиламино)-3-нитрофенил]ацетамид



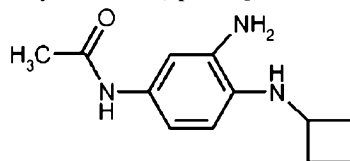
В 40 мл этанола положили 1.00 г (5.04 ммоль) N-(4-фтор-3-нитрофенил)ацетамида (получение см. WO 2005/72741 стр. 26, пример 117A), а также 0.86 мл (10.09 ммоль) циклобутиламина, затем добавили 1.40 мл (10.09 ммоль) триэтиламина и размешивали реакцию смесь в течение 1.5 ч при 140°C микроволновой печи. Для переработки смесь сгустили в вакууме, остаток смешали с метилтретбутиловым эфиром, отфильтровали образовавшееся твердое вещество и высушили в высоком вакууме. Получили 185 мг (69%-ной чистоты, 10% теор. выхода) необходимого соединения. Оставшийся фильтрат сгустили, остаток поместили в этиловый эфир уксусной кислоты, один раз промыли водой, а также один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. После высушивания в высоком вакууме получили 1.01 г (78% теор. вых.) необходимого соединения. ЖХ-МС



(метод 3):  $R_t = 1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 250$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.70 - 1.85 (m, 2H), 1.93 - 2.04 (m, 5H), 2.39 - 2.47 (m, 2H), 4.12 (sxt, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.97 (s, 1H).

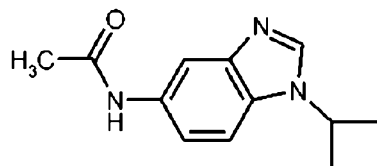
Пример 38А. N-[3-амино-4-(циклобутиламино)фенил]ацетамид



В 96 мл этилового эфира уксусной кислоты поместили 1.02 г (4.07 ммоль) N-[4-(циклобутиламино)-3-нитрофенил]ацетамида из примера 37А, затем добавили 216 мг (0.20 ммоль) палладия (10%-го на активном угле) и гидрировали смесь в течение 2 ч при нормальном давлении водорода. Затем отфильтровали реакционную смесь через кизельгур, остаток промыли метанолом и сгустили фильтрат. Получили 870 мг (90%-ной чистоты, 87% теор. выхода) названного в заголовке соединения. Исходный продукт преобразовали без последующей очистки. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 220$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.64 - 1.87 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.28 - 2.38 (m, 2H), 3.76 (sxt, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.51 - 4.60 (m, 2H), 6.20 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 9.34 (s, 1H).

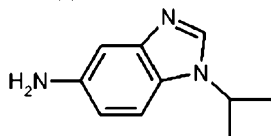
Пример 39А. N-(1-циклобутил-1H-бензимидазол-5-ил)ацетамид



В 25 мл (диэтоксиметокси)этана поместили 870 мг (3.96 ммоль) N-[3-амино-4-(циклобутиламино)фенил]ацетамида из примера 38А, затем по каплям добавили 0.43 мл (5.17 ммоль) концентрированной соляной кислоты и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, повторно промыли этиловым эфиром уксусной кислоты и высушили в высоком вакууме. Получили 930 мг (100% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 230$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.89 - 2.00 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.57 - 2.64 (m, 4H), 5.15 (quin, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).

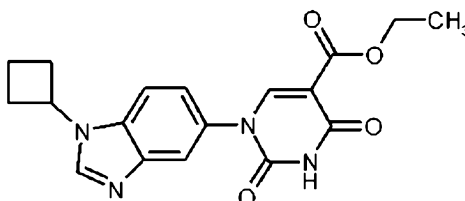
Пример 40А. 1-Циклобутил-1H-бензимидазол-5-амин



920 мг (4.01 ммоль) N-(1-циклобутил-1H-бензимидазол-5-ил)ацетамида из примера 39А поместили в 20 мл 1:1-смеси 1M соляной кислоты и этанола и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 120°C. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, сгустили, поместили в этиловый эфир уксусной кислоты, промыли один раз 1N натровым щелочом, а также насыщенным раствором хлорида натрия, высушили органические фазы над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 593 мг (75% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 189$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.80 - 1.92 (m, 2H), 2.43 - 2.48 (m, частично скрыт сигналом ДМСО), 4.66 - 4.76 (m, 2H), 4.82 (quin, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.07 (s, 1H).

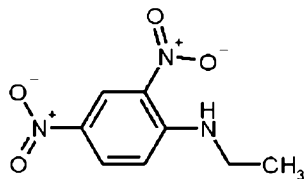
Пример 41А. Этил-1-(1-циклобутил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 27А при продолжительности реакции 3 ч обратным потоком. Из 590 мг (3.15 ммоль) 1-циклобутил-1H-бензимидазол-5-амина из примера 40А и 817 мг (3.15 ммоль) этил-3-этоксикарбонилкарбамоилакрилата получили 832 мг (67% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 355$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.18 (t, 3H), 1.86 - 1.97 (m, 2H), 2.55 - 2.58 (m, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.40-3.48 (m, 1H), 4.06 (q, 2H), 5.01 (quin, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

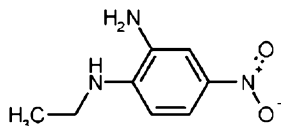
Пример 42А. N-этил-2,4-динитроанилин



2.00 г (9.87 ммоль) 1-хлор-2,4-динитробензола поместили в 20 мл ТГФ, затем при температуре  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавили 5.92 мл (11.84 ммоль) 2М раствора этиламина в тетрагидрофуране и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем при температуре  $0^\circ\text{C}$  снова добавили 9.86 мл (19.73 ммоль) 2М раствора этиламина в тетрагидрофуране и перемешивали реакционную смесь последующие 5 ч при комнатной температуре. Затем при температуре  $0^\circ\text{C}$  снова добавили еще 4.93 мл (9.86 ммоль) 2М раствора этиламина в тетрагидрофуране и перемешивали в течение ночи. Для переработки реакционную смесь смешали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Полученный остаток размешали в метилтрибутиловом эфире и откачали твердое вещество, выпавшее в осадок. Сгустили фильтрат и получили общий выход 2.29 г (100% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 212$  (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.49 - 3.58 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.81 - 8.89 (m, 2H).

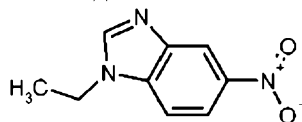
Пример 43А. N $^1$ -этил-4-нитробензол-1,2-диамин



1.20 г (5.68 ммоль) N-этил-2,4-динитроанилина из примера 42А поместили в 3 мл ацетонитрила в атмосфере аргона и добавили 64 мг (0.06 ммоль) палладия (10%-го на активном угле), а также 3.40 мл (24.38 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь охладил до  $-15^\circ\text{C}$  и смешали с раствором 1.03 мл (27.44 ммоль) муравьиной кислоты в 3 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при  $40^\circ\text{C}$ , а также 2 ч при  $60^\circ\text{C}$ . Для переработки реакционную смесь отфильтровали при комнатной температуре через кизельгур, повторно промыли этиловым эфиром уксусной кислоты/метанолом (1:1) и сгустили фильтрат. Остаток смешали с водой, откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли водой и высушили в вакууме при температуре  $50^\circ\text{C}$ . Получили 546 мг (47% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 182$  (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.18 - 3.26 (m, 2H), 5.09 - 5.20 (m, 2H), 5.87 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H).

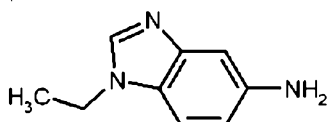
Пример 44А. 1-Этил-5-нитро-1H-бензимидазол



В 19 мл (диэтоксиметокси)этана поместили 540 мг (2.98 ммоль) N-этил-4-нитробензол-1,2-диамина из примера 43А, затем по каплям добавили 0.32 мл (3.89 ммоль) концентрированной соляной кислоты и перемешивали реакционную смесь в 2 ч при комнатной температуре. Затем сгустили в вакууме, размешали остаток в метилтрибутиловом эфире, отфильтровали, промыли метилтрибутиловым эфиром и высушили. Получили 486 мг (54% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 192$  (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.46 (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.83 - 8.90 (m, 1H).

Пример 45А. 1-Этил-1H-бензимидазол-5-амин

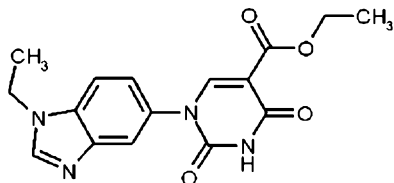


Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 33А при продолжительности реакции в течение ночи. Из 485 мг (2.53 ммоль) 1-этил-5-нитро-1H-бензимидазола из при-

мера 44А получили 417 мг (101% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 162$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.47 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 6.85 - 6.96 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).

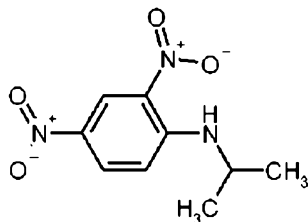
Пример 46А. Этил-1-(1-этил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



В 19 мл этанола поместили 659 мг (2.54 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 410 мг (2.54 ммоль) 1-этил-1Н-бензимидазол-5-амин из примера 45А и перемешивали смесь в течение 2 ч обратным потоком. Потом при комнатной температуре добавили 285 мг (2.54 ммоль) трет-бутилата калия и нагревали реакционную смесь в течение 3 ч обратным потоком. Для переработки реакционную смесь смешали с водой и сгустили смесь в вакууме. Остаток размешали в дихлорметаном/метанолом, отфильтровали и сгустили фильтрат. Полученный таким образом остаток размешали в метилтретибутиловом эфире/этиловом эфире уксусной кислоты, отфильтровали твердое вещество, промыли этиловым эфиром уксусной кислоты и затем сгустили в вакууме при 50°C. Получили 491 мг (59% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 0.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 329$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.17 - 1.23 (m, 3H), 1.42 (t, 3H), 4.08 - 4.16 (m, 2H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

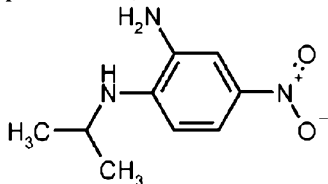
Пример 47А. N-изопропил-2,4-динитроанилин



1.00 г (4.93 ммоль) 1-хлор-2,4-динитробензола поместили в 10 мл тетрагидрофурана, затем по каплям добавили 0.84 мл (9.87 ммоль) изопропиламина и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Для переработки смесь смешали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, трижды промыли этиловым эфиром уксусной кислоты, высушили объединенные органические фазы над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 1.13 г (99% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.30$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 226$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (d, 6H), 4.02 - 4.15 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.86 (d, 1H).

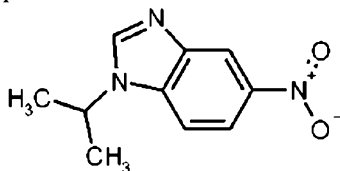
Пример 48А. N<sup>1</sup>-изопропил-4-нитробензол-1,2-диамин



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 43А с продолжительностью реакции 7 ч. Из 1.13 г (5.01 ммоль) N-изопропил-2,4-динитроанилина из примера 47А получили 708 мг (72% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 196$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.21 (d, 6H), 3.69 - 3.81 (m, 1H), 5.11-5.24 (m, 2H), 5.62 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H).

Пример 49А. 1-Изопропил-5-нитро-1Н-бензимидазол

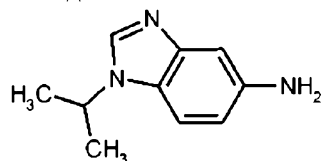


Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 39А с примени-

ем 700 мг (3.58 ммоль) N<sup>1</sup>-изопропил-4-нитробензол-1,2-диамина из примера 48А, а также 23 мл (137.49 ммоль) (диэтоксиметокси)этана. Для переработки смесь сгустили, остаток смешали с метилтрибутиловым эфиром, отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 760 мг названного в заголовке соединения. Исходный продукт преобразовали без последующей очистки. ЖХ-МС (метод 3): R<sub>t</sub> = 0.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 206 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.58 (d, 6H), 4.88 - 4.99 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.94 - 9.01 (m, 1H).

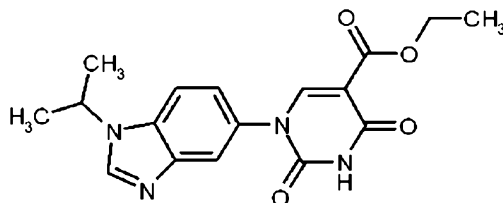
Пример 50А. 1-Изопропил-1H-бензимидазол-5-амин



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 33А при продолжительности реакции 16 ч. Из 750 мг (3.65 ммоль) 1-изопропил-5-нитро-1H-бензимидазола из примера 49А получили 612 мг (95% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1): R<sub>t</sub> = 0.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 176 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.56 (d, 6H), 3.34 (s, скрыт сигналом воды), 4.77-4.90 (m, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 9.22 (s, 1H).

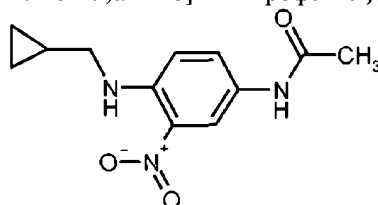
Пример 51А. Этил-1-(1-изопропил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 27А. Из 612 мг (3.49 ммоль) 1-изопропил-1H-бензимидазол-5-амина из примера 50А и 905 мг (3.49 ммоль) этил-3-этоксикарбонилкарбамоилакрилата получили 684 мг (57% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1): R<sub>t</sub> = 0.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 343 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 4.15 (q, 2H), 4.81 (spt, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.71 - 7.79 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 11.66 (br.s, 1H).

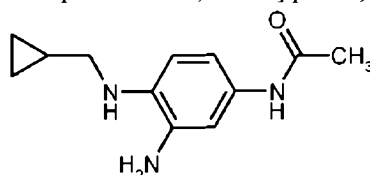
Пример 52А. N-{4-[(циклопропилметил)амино]-3-нитрофенил}ацетамид



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 37А. Из 1.00 г (5.04 ммоль) N-(4-фтор-3-нитрофенил)ацетамида и 1.04 мл (10.09 ммоль) циклопропилметиламина получили 1.34 г названного в заголовке соединения. Исходный продукт преобразовали без последующей очистки. ЖХ-МС (метод 3): R<sub>t</sub> = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 250 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.27 - 0.33 (m, 2H), 0.49 - 0.55 (m, 2H), 1.10 - 1.22 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 3.21 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.96 (s, 1H).

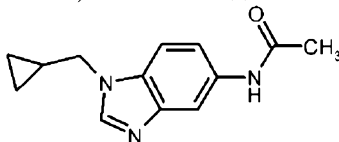
Пример 53А N-{3-амино-4-[(циклопропилметил)амино]фенил}ацетамид



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 38А. Из 1.10 г (4.41 ммоль) N-{4-[(циклопропилметил)амино]-3-нитрофенил}ацетамида из примера 52А получили 952 мг (98% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 220 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.17 - 0.23 (m, 2H), 0.42 - 0.52 (m, 2H), 1.01-1.13 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 4.22 (t, 1H), 4.50 - 4.65 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

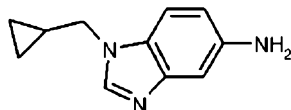
Пример 54А. N-[1-(Циклопропилметил)-1Н-бензимидазол-5-ил]ацетамид



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 39А. Из 951 мг (4.33 ммоль) N-{3-амино-4-[(циклопропилметил)амино]фенил}ацетамида из примера 53А и 28 мл (166.29 ммоль) (диэтоксиметокси)этана получили 929 мг (84% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 0.39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 230$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.47 - 0.53 (m, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 2H), 1.32 - 1.43 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

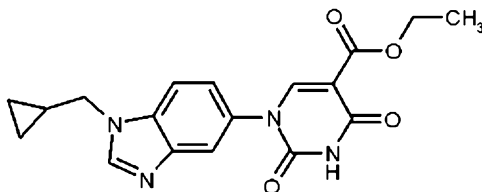
Пример 55А. 1-(Циклопропилметил)-1Н-бензимидазол-5-амин



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 40А. Из 828 мг (3.61 ммоль) N-[1-(циклопропилметил)-1Н-бензимидазол-5-ил]ацетамида из примера 54А получили 482 мг (70% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 188$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.34 - 0.40 (m, 2H), 0.48 - 0.55 (m, 2H), 1.19 - 1.30 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 4.71 (br.s, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.97 (s, 1H).

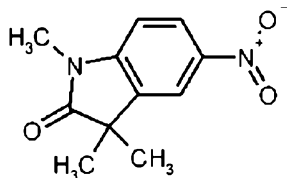
Пример 56А. Этил-1-[1-(циклопропилметил)-1Н-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение необходимого соединения проводили аналогично примеру 31А при продолжительности реакции 5 ч с использованием 547 мг (2.92 ммоль) 1-(циклопропилметил)-1Н-бензимидазол-5-амина из примера 55А, а также 757 мг (2.92 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата. Для переработки реакцию смесь сгустили, остаток размешали в этиловом эфире уксусной кислоты/метаноле, откачали твердое вещество и высушили в высоком вакууме. Получили 1.02 г (98% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 355$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.41 - 0.46 (m, 2H), 0.51 - 0.58 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.25 - 1.37 (m, 1H), 4.06 (q, 2H), 4.15 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H).

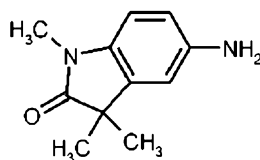
Пример 57А. 1,3,3-Триметил-5-нитро-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он



2.44 г (13.96 ммоль) 1,3,3-триметил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она [получение см. Journal of Organic Chemistry, 2000, т. 65, 24, стр. 8317-8325] поместили в 12 мл уксусной кислоты, затем по каплям добавили 0.96 мл (13.96 ммоль) азотной кислоты (65%-ной) при комнатной температуре и перемешивали реакцию смесь в течение 2 недель при комнатной температуре. Реакционную смесь вылили на ледяную воду, откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, повторно промыли водой и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 2.32 г (72% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 221$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.35 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H).

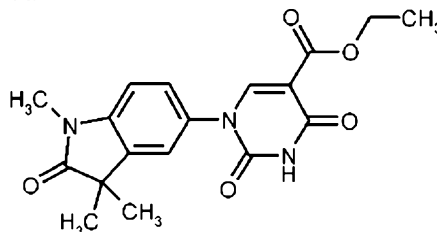
Пример 58А. 5-Амино-1,3,3-триметил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 33А при продолжительности реакции 2 дня. Из 2.32 г (10.56 ммоль) 1,3,3-триметил-5-нитро-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она из примера 57А получили 1.95 г (93% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 191$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.20 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 4.70 - 4.80 (m, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.67 (d, 1H).

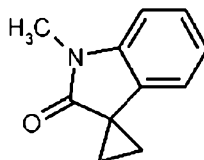
Пример 59А. Этил-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 31А. Из 1.95 г (10.26 ммоль) 5-амино-1,3,3-триметил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она из примера 58А, а также 2.66 г (10.26 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата получили 2.84 г (77% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 358$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.65 - 11.71 (m, 1H).

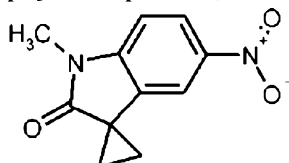
Пример 60А. 1'-Метилспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2'(1'Н)-он



5.43 г (135.89 ммоль) гидроксида натрия (60%-го в минеральном масле) поместили в 40 мл диметилформамида, затем при температуре 0°C по каплям добавили раствор 5.00 г (33.97 ммоль) 1-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она в 40 мл диметилформамида и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем по каплям добавили 8.81 мл (101.91 ммоль) дибромметана и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Для переработки реакционную смесь смешали с водой, трижды промыли этиловым эфиром уксусной кислоты, высушили объединенные органические фазы над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 3.78 г (64% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 174$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.48 - 1.53 (m, 2H), 1.57 - 1.61 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 6.97 - 7.03 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H).

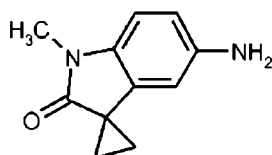
Пример 61А. 1'-Метил-5'-нитроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2'(1'Н)-он



В 40 мл ледяной уксусной кислоты поместили 3.77 г (21.79 ммоль) 1'-метилспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2'(1'Н)-она из примера 60А, затем по каплям добавили 0.90 мл (21.79 ммоль) концентрированной азотной кислоты и перемешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем по каплям добавили еще 0.45 мл (10.89 ммоль) концентрированной азотной кислоты и перемешивали смесь еще 1.5 ч при комнатной температуре. Для переработки смесь вылили на ледяную воду, откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, повторно промыли водой и высушили в вакууме при температуре 30°C. Получили 4.01 г (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 7.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 219$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.54 - 1.72 (m, 2H), 1.80 - 1.99 (m, 2H), 3.3 (s, частично скрыт сигналом воды), 7.17 - 7.38 (m, 1H), 7.91 - 8.09 (m, 1H), 8.14 - 8.31 (m, 1H).

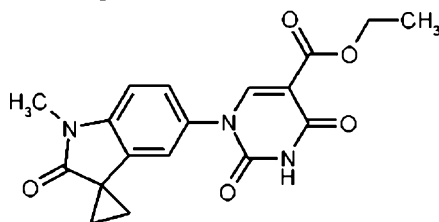
Пример 62А. 5'-Амино-1'-метилспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2'(1'Н)-он



В 11 мл этилового эфира уксусной кислоты поместили 1.00 г (4.58 ммоль) 1'-метил-5'-нитроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2'(1H)-она из примера 61А, смешали с 4.13 г (18.33 ммоль) хлорид-дигидрата олова(II) и нагревали в течение 2.5 ч обратным потоком. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты и дважды экстрагировали 1N соляной кислоты. С помощью 1N натрового щелока в водной фазе установили уровень pH 10 и четыре раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 375 мг (42% теор. выхода) названного соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 189$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.38 - 1.46 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 4.65 - 4.76 (m, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H).

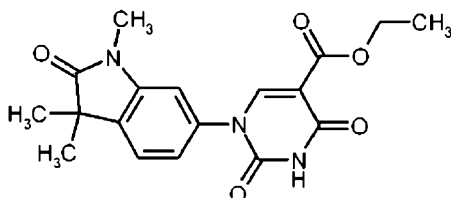
Пример 63А. Этил-1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроspиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



510 мг (1.97 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 370 мг (1.97 ммоль) 5'-амино-1'-метилспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2'(1H)-она из примера 62А нагревали в 10 мл этанола в течение 45 мин обратным потоком. Затем при комнатной температуре добавили 221 г (1.97 ммоль) трет-бутилата калия и перемешивали смесь 1.5 ч при комнатной температуре, а также в течение 1 ч обратным потоком. Для переработки реакцию смесь смешали с водой и подкислили с помощью 1N соляной кислоты. Отфильтровали полученное твердое вещество, промыли водой и затем высушили в вакууме при температуре 30°C. Получили 557 мг (78% теор. выхода) названного соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 356$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.54 - 1.59 (m, 2H), 1.62 - 1.68 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.15 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

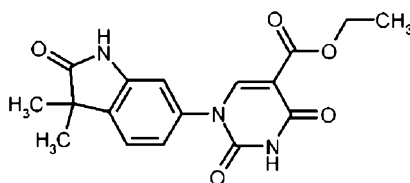
Пример 64А. Этил-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



В 10 мл этанола поместили 388 мг (1.49 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 285 мг (1.49 ммоль) 6-амино-1,3,3-триметил-1,3-дигидро-2H-индол-2-она [получение см. Journal of Medicinal Chemistry, 1989, т. 32, (7), 1481-1491] и нагревали смесь обратным потоком в течение 2 ч. Затем при комнатной температуре добавили 167 г (1.49 ммоль) трет-бутилата калия и перемешивали смесь 1 ч при комнатной температуре, а также 15 мин обратным потоком. Для переработки реакцию смесь смешали с водой, подкислили с помощью 1N соляной кислоты и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток размешали в метилтретбутиловом эфире/этиловым эфиром уксусной кислоты, отфильтровали, промыли этиловым эфиром уксусной кислоты и затем сгустили в вакууме при 50°C. Твердое вещество, выпавшее в осадок в фильтрате, откачали и высушили в вакууме. Получили всего 388 мг (68% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 358$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.14 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.73 (s, 3H).

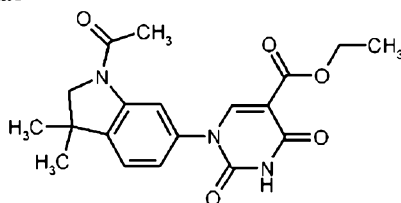
Пример 65А. Этил-1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



В 14 мл этанола поместили 570 мг (2.20 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 388 мг (2.20 ммоль) 6-амино-3,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она [получение см. US 2006/258689, стр. 35] и нагревали в течение 2 ч обратным потоком. Затем при комнатной температуре добавили 247 г (2.20 ммоль) трет-бутилата калия и перемешивали смесь 1 ч при комнатной температуре, а также в 1 ч при температуре 60°C. Для переработки реакцию смесь смешали с водой, подкислили с помощью 1N соляной кислоты и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток размешали в метилтретбутиловом эфире/этиловом эфире уксусной кислоты, отфильтровали образовавшееся твердое вещество, промыли этиловым эфиром уксусной кислоты и затем сгустили в вакууме при 50°C. Получили 630 мг (79% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.28 (s, 6H), 4.16 (q, 2H), 6.96 - 7.01 (m, 1H), 7.04 - 7.09 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 11.65 (s, 1H).

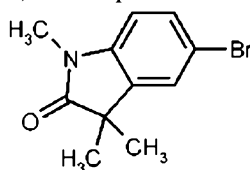
Пример 66А. Этил-1-(1-ацетил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 31А. Из 0.81 г (3.96 ммоль) 1-(6-амино-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)этанола [синтез описан в: WO 2006/12374 A1, 2006], а также 1.06 г (3.96 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата получили 626 мг (40% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 372 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.64 (br.s, 1H).

Пример 67А. 5-Бром-1,3,3-триметил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она

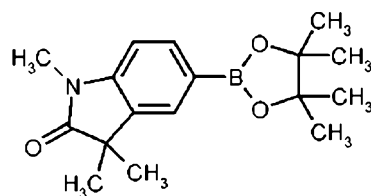


В атмосфере аргона в суспензию превратили 2.64 г (66 ммоль) гидрида натрия (60%-го в минеральном масле) в 25 мл тетрагидрофуране и охладили до 0°C. По каплям добавили раствор 4.00 г (18.86 ммоль) 5-бром-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она в 25 мл диметилформамида и перемешивали смесь в течение 30 мин при 0°C. Затем к этому медленно добавили 4.11 мл (66 ммоль) метилиодида, затем нагрели реакцию смесь до комнатной температуры и потом перемешивали при этой температуре в течение ночи. Для переработки смесь вылили на 200 мл 1М соляной кислоты и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в 200 мл ацетонитрила и экстрагировали минеральным маслом с н-пентаном. Отделенную фазу ацетонитрила сгустили в ротационном выпарном аппарате и высушили оставшееся коричневатое твердое вещество в высоком вакууме. Получили 4.45 г (84% теор. вых.) названного в заголовке соединения с 91%-ной чистотой. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.18$  мин;  $m/z = 254, 256 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.27 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H).

Пример 68А. 1,3,3-Триметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксанборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он

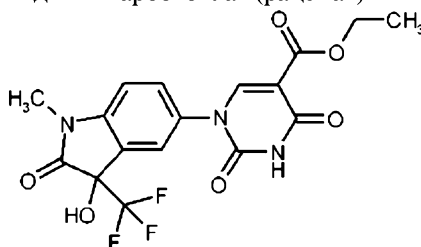




Подвергли сухой перегонке раствор 3.45 г (примерно 12.35 ммоль) соединения из примера 67А, 4.71 г (18.5 ммоль) 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (бис-пинаколатодибора) и 2.18 г (22.2 ммоль) ацетата калия в 60 мл диоксана и поместили в атмосферу аргона. Добавили 1.0 г (1.23 ммоль) дихлориддихлорметановый комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) и нагревали смесь в течение ночи обратным потоком. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли этиловым эфиром уксусной кислоты, весь фильтрат сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток адсорбировали в дихлорметан на диатомовую землю и нанесли на силикагелевый картридж Biotage. Картридж вымыли циклогексаном/этиловым эфиром уксусной кислоты. Фракции, содержащие вещество, сгустили на ротационном выпарном аппарате. Остаток смешали с 20 мл диэтилового эфира. Отфильтровали твердое вещество, промыли небольшим количеством диэтилового эфира и высушили в высоком вакууме. Таким образом, получили 1.82 г названного в заголовке соединения. При сгущении маточного щелока, размешивании остатка в пентане и фильтровании твердого вещества смогли дополнительно получить 1.13 г вещества. Общий выход: 79% теор. вых. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 302$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.27 (s, 6H), 1.29 (s, 12H), 3.14 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.58 (br.s, 1H), 7.62 (br d, 1H).

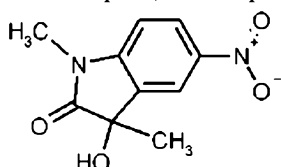
Пример 69А. Этил-1-[3-гидрокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



1.00 г (4.06 ммоль) 5-амино-3-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она из примера 20А и 1.05 г (4.06 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата поместили в 100 мл этанола и нагревали в течение 1 ч обратным потоком. После охлаждения до комнатной температуры добавили 0.46 мг (4.06 ммоль) трет-бутилата калия и затем нагревали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре, а также 1 ч обратным потоком. Для переработки реакционную смесь подкислили 1М соляной кислотой, разбавили водой и частично сгустили. Отфильтровали полученное твердое вещество, промыли водой и высушивали в течение ночи в вакууме при температуре 40°C. Получили 1.47 г (88% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 414$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

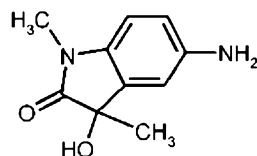
Пример 70А. 3-Гидрокси-1,3-диметил-5-нитро-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (рацемат)



В атмосфере аргона поместили 8.70 г (42.20 ммоль) 1-метил-5-нитро-1H-индол-2,3-диона [получение см. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14(18), стр. 6434-6443] в 200 мл, затем при 0°C по каплям добавили 33 мл (46.42 ммоль) 1.4М раствора бромид метилмагния в толуоле/тетрагидрофуране в течение 10 мин и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Для переработки реакционную смесь смешали с холодной водой и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток разделили с помощью препаративной жидкостной хроматографии (метод 7). Получили 1.41 г (12% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 0.63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 223$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H).

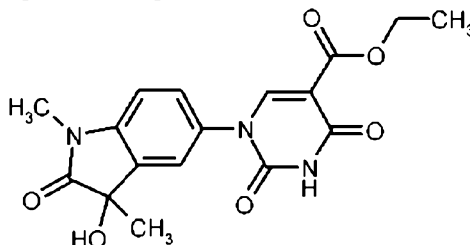
Пример 71А. 5-Амино-3-гидрокси-1,3-диметил-5-дигидро-2H-индол-2-он (рацемат)



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 33А при продолжительности реакции 4 ч. Из 1.40 г (6.30 ммоль) 3-гидрокси-1,3-диметил-5-нитро-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она из примера 70А после дополнительной очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 24) получили 1.15 г (95% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 193$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.39 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 2H).

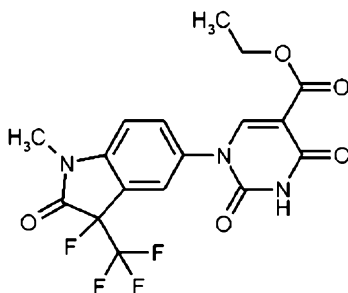
Пример 72А. Этил-1-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



В 15 мл этанола поместили 674 мг (2.60 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 500 мг (2.60 ммоль) 5-амино-3-гидрокси-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она из примера 71А и нагревали смесь в течение 1.5 ч обратным потоком. Потом при комнатной температуре добавили 292 мг (2.60 ммоль) трет-бутилата калия и нагревали реакционную смесь в течение 10 ч обратным потоком. Для переработки реакционную смесь при комнатной температуре подкислили с помощью 1N соляной кислоты и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток размешали в метилтретбутиловом эфире/этиловом эфире уксусной кислоты, отфильтровали образовавшееся твердое вещество и затем сгустили в вакууме при 30°C. Отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок в фильтрате, промыли водой и высушили в вакууме. Получили всего 218 мг (22% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 0.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 360$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.67 (s, 1H).

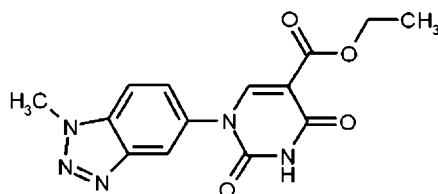
Пример 73А. Этил-1-[3-фтор-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



В 4.74 мл дихлорметана в атмосфере аргона поместили 200 мг (0.48 ммоль) этил-1-[3-гидрокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 69А при -78°C. Затем по каплям добавили 128 мкл (0.97 ммоль) диэтиламинотрифторид серы, смесь довели до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. Потом снова при -78°C добавили диэтиламинотрифторид серы (0.5 экв.) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Для переработки смесь разбавили дихлорметаном, один раз промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, а также один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 191 мг (91% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 416$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 11.72 (s, 1H).

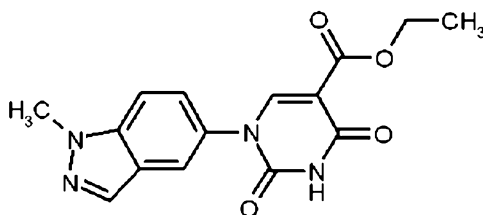
Пример 74А. Этил-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



717 мг (2.77 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 410 мг (2.77 ммоль) 1-метил-1Н-бензотриазол-5-амин [получение см. WO 2005/092899, пример. 142; получение 265] нагревали в 21 мл этанола в течение 2 ч обратным потоком. Потом при комнатной температуре добавили 311 мг (2.77 ммоль) трет-бутилата калия и нагревали реакционную смесь в течение последующих 3 ч обратным потоком. Для переработки реакционную смесь смешали с водой и подкислили с помощью 1N соляной кислоты. Отфильтровали образовавшееся твердое вещество, промыли этиловым эфиром уксусной кислоты и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 659 мг (76% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 316$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.36 (s, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.25 - 8.29 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).

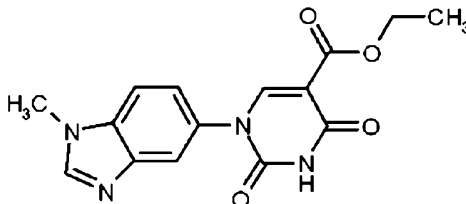
Пример 75А. Этил-1-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



1.76 г (6.79 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 1.00 г (6.79 ммоль) 1-метил-1Н-индазол-5-амин нагревали в 51 мл этанола в течение 2 ч обратным потоком. Потом при комнатной температуре добавили 762 мг (6.79 ммоль) трет-бутилата калия и нагревали реакционную смесь в течение последующих 3 ч обратным потоком. Для переработки реакционную смесь смешали с водой и подкислили с помощью 1N соляной кислоты. Отфильтровали образовавшееся твердое вещество, промыли этиловым эфиром уксусной кислоты/метилтрибутиловым эфиром (1:1) и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 1.97 г (92% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 315$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

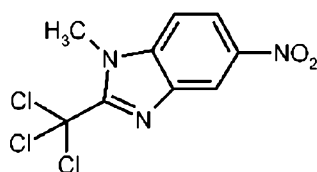
Пример 76А. Этил-1-(1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



1.76 г (6.79 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 1.00 г (6.79 ммоль) 1-метил-1Н-бензимидазол-5-амин [получение см. US 2008/0090856, пример В23] нагревали в 51 мл этанола в течение 2 ч обратным потоком. Потом при комнатной температуре добавили 0.76 г (6.79 ммоль) трет-бутилата калия и нагревали реакционную смесь в течение последующих 3 ч обратным потоком. Для переработки реакционную смесь смешали с водой и подкислили с помощью 1N соляной кислоты. Водную фазу сгустили, смешали с дихлорметан/метанолом (1:1) и отфильтровали образовавшееся твердое вещество. Фильтрат сгустили, смешали с метилтрибутиловым эфиром/этиловым эфиром уксусной кислоты, отфильтровали образовавшееся твердое вещество, промыли этиловым эфиром уксусной кислоты и затем сгустили в вакууме при 50°C. Получили 1.55 г (73% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 315$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.24 (br.s, 1H), 11.73 (s, 1H).

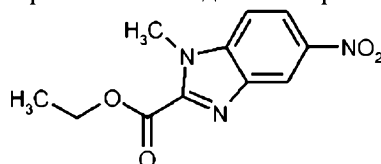
Пример 77А. 1-Метил-5-нитро-2-(трихлорметил)-1Н-бензимидазол



К 1.50 г (8.97 ммоль) суспензии N<sup>1</sup>-метил-4-нитробензол-1,2-диамина, охлажденной до 0°C, в 40.0 мл ледяной уксусной кислоты по каплям добавили 1.22 мл (9.87 ммоль) метилового эфира 2,2,2-трихлорэтаной кислоты и перемешивали смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Для переработки смесь вылил в воду, отфильтровали твердое вещество и повторно промыли водой. Твердое вещество высушили в высоком вакууме при 50°C. Получили 2.50 г (93% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1): R<sub>t</sub> = 1.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 296 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.20 (s, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H).

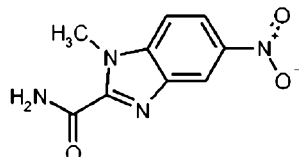
Пример 78А. Этил-1-метил-5-нитро-1H-бензимидазол-2-карбоксилат



В 24.0 мл этанола поместили 2.50 г (8.48 ммоль) 1-метил-5-нитро-2-(трихлорметил)-1H-бензимидазола из примера 77А, затем добавили 4.75 г (27.98 ммоль) нитрата серебра(I) и нагревали смесь в течение ночи обратным потоком. Для переработки смесь сгустили и остаток смешали с 1М соляной кислотой, а также этиловым эфиром уксусной кислоты. Затем отфильтровали смесь через целит и повторно промыли этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Полученный остаток смешали с метилтрибутиловым эфиром, отфильтровали образовавшееся твердое вещество и повторно промыли метилтрибутиловым эфиром. Твердое вещество высушили в высоком вакууме. Получили 0.32 г (15% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5): R<sub>t</sub> = 0.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 250 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.39 (t, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.44 (q, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 1H), 8.69 - 8.74 (m, 1H).

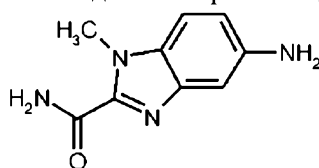
Пример 79А. 1-Метил-5-нитро-1H-бензимидазол-2-карбоксамид



В 10.0 мл тетрагидрофурана поместили 745 мг (2.99 ммоль) этил-1-метил-5-нитро-1H-бензимидазол-2-карбоксилата из примера 78А, затем добавили 27.4 мл (54.90 ммоль) 25%-го водного раствора аммиака и перемешивали смесь в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Для переработки реакционную смесь смешали с водой, отфильтровали образовавшееся твердое вещество, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме при 50°C. Получили 512 мг (88%-ной чистоты, 68% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5): R<sub>t</sub> = 0.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 221 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.18 (s, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.04 (br.s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.46 (br.s, 1H), 8.60 (d, 1H).

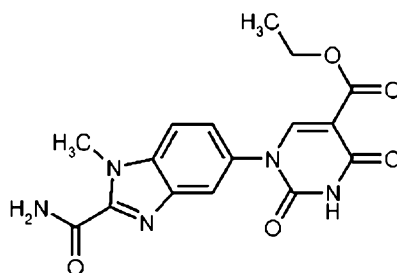
Пример 80А. 5-Амино-1-метил-1H-бензимидазол-2-карбоксамид



В 16 мл этанола поместили 512 мг (2.33 ммоль) нитросоединения из примера 79А, затем добавили 74 мг (0.07 ммоль) палладия (10%-го на активном угле) и гидрировали смесь в течение ночи при нормальном давлении водорода. Затем отфильтровали реакционную смесь через кизельгур, остаток повторно промыли этанолом и сгустили фильтрат. Получили 440 мг (90%-ной чистоты, 90% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 5): R<sub>t</sub> = 0.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 191 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.02 (s, 3H), 4.88 - 4.96 (m, 2H), 6.73 - 6.77 (m, 1H), 6.77 - 6.81 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.64 (br.s, 1H), 8.06 (br.s, 1H).

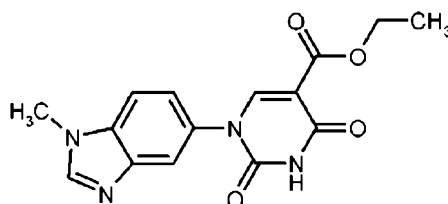
Пример 81А. Этил-1-(2-карбамоил-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 31А. Из 440 мг (2.31 ммоль) 5-амино-1-метил-1Н-бензимидазол-2-карбоксамида из примера 80А и 600 мг (2.31 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата получили 158 мг (87%-ной чистоты, 17% теор. выхода) названного в заголовке соединения. Исходный продукт преобразовали без последующей очистки. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 358$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.13-4.21 (m, 5H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.89 - 7.93 (m, 2H), 8.31 - 8.37 (m, 2H), 11.69 (s, 1H).

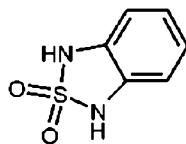
Пример 82А. Этил-1-(1-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 31А. Из 1.00 г (6.79 ммоль) 1-метил-1Н-бензимидазол-6-амин и 1.76 г (6.79 ммоль) этил-3-этоксид-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата получили 1.03 г (48% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.36$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 315$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.29 - 9.37 (m, 1H), 11.80 (s, 1H).

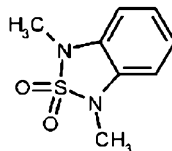
Пример 83А. 1,3-Дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-2,2-диоксид



В 14 мл пиридина поместили 1.00 г (9.25 ммоль) 1,2-фенилендиамина, а также 2.67 г (27.74 ммоль) сульфамида и перемешивали смесь в течение ночи при 130°C. Для переработки реакционную смесь сгустили в вакууме и разделили остаток с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (градиент циклогексан/этилацетат 7:1, 5:1). Получили 659 мг (42% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 0.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 171$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 6.76 - 6.83 (m, 2H), 6.85 - 6.91 (m, 2H), 10.95 (br.s, 2H).

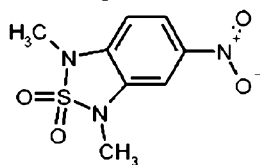
Пример 84А. 1,3-Диметил-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-2,2-диоксид



В атмосфере аргона 1.54 г (38.45 ммоль) гидроксида натрия (60%-ного в минеральном масле) поместили в 41 мл диметилформамида, затем при температуре 0°C по каплям добавили раствор 2.62 г (15.38 ммоль) 1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-2,2-диооксида из примера 83А в 5 мл диметилформамида и перемешивали реакционную смесь при температуре 0°C в течение 30 мин. Затем по каплям добавили 2.39 мл (38.45 ммоль) подметана, довели реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Для переработки смешали с водой и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли водой, а также насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток размешали в метилтрибутиловом эфире, отфильтровали твердое вещество, промыли метилтрибутиловым эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 1.89 г (62% теор. выхода) названного в заголовке соединения. Исходный продукт преобразовали без последующей очистки. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 199$  (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.23 (s, 6H), 6.98 - 7.05 (m, 4H).

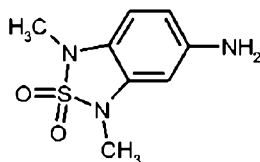
Пример 85А. 1,3-Диметил-5-нитро-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-2,2-диоксид



1.88 г (9.52 ммоль) 1,3-диметил-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-2,2-диоксида из примера 84А поместили в 8 мл уксусной кислоты, затем по каплям добавили 0.60 мл (9.52 ммоль) концентрированной азотной кислоты и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Для переработки реакционную смесь вылили в ледяную воду, откачали образовавшееся твердое вещество, промыли водой и высушили в вакууме при 50°C. Получили 2.17 г (93% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 0.81 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 244 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.37 - 3.42 (m, 6H), 7.23 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H).

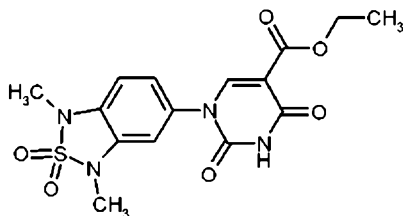
Пример 86А. 1,3-Диметил-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-амин-2,2-диоксид



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 33А при продолжительности реакции 16 ч. Из 2.17 г (8.92 ммоль) 1,3-диметил-5-нитро-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-2,2-диоксида из примера 85А получили 851 мг (44% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 0.31 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 214 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.07 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.89 - 4.99 (m, 2H), 6.18 - 6.24 (m, 2H), 6.70 (d, 1H).

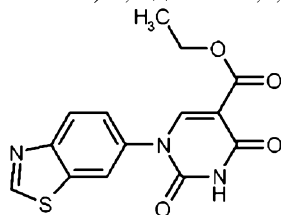
Пример 87А. Этил-1-(1,3-диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



В 30 мл этанола поместили 1.03 г (3.99 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 851 мг (3.99 ммоль) 1,3-диметил-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-амин-2,2-диоксид из примера 86А и нагревали смесь в течение 2 ч обратным потоком. Затем при комнатной температуре добавили 448 мг (3.99 ммоль) трет-бутилата калия и перемешивали смесь 16 ч при комнатной температуре, а также 5 ч обратным потоком. Для переработки реакционную смесь подкислили 1N соляной кислотой, отфильтровали образовавшееся твердое вещество, промыли водой, а также этиловым эфиром уксусной кислоты и затем высушили в вакууме при 50°C. Получили 1.36 г (84%-ной чистоты, 75% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 0.74 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 381 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.20 - 1.24 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 11.71 (br.s, 1H).

Пример 88А. Этил-1-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

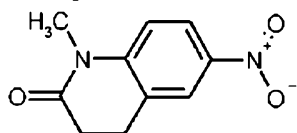


Получение необходимого соединения осуществляли аналогично примеру 76А с использованием 1.00 г (6.65 ммоль) 1,3-бензотиазол-6-амин и 1.72 г (6.65 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата. Для переработки реакционную смесь смешали с водой и 1N соляной кислотой, откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли этиловым эфиром уксусной кислоты и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 1.85 г (87% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 0.61 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 318 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.67 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d,

1H), 8.42 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).

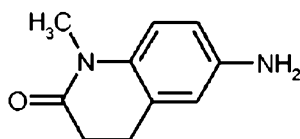
Пример 89А. 1-Метил-6-нитро-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



В 148 мл тетрагидрофурана в атмосфере аргона поместили 1.00 г (5.20 ммоль) 6-нитро-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она [получение см. WO 2006/71940, 416], затем добавили 229 мг (5.72 ммоль) гидрида натрия (60%-го в минеральном масле) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Потом по каплям добавили 0.36 мл (5.72 ммоль) иодметана и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки реакционную смесь разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты, органическую фазу дважды промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и стугили. Остаток смешали с этанолом, отфильтровали твердое вещество, промыли этанолом и высушивали в течение ночи в высоком вакууме. Получили 535 мг (50% теор. выхода) названного в заголовке соединения. Исходный продукт преобразовали без последующей очистки. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 207$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.60 - 2.66 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 8.12 - 8.20 (m, 2H).

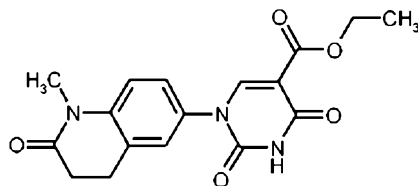
Пример 90А. 6-Амино-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



В 36 мл этанола поместили 1.10 г (5.33 ммоль) нитросоединения из примера 89А, затем добавили 170 мг (0.16 ммоль) палладия (10%-ного на активном угле) и гидрировали смесь в течение ночи при нормальном давлении водорода. Затем отфильтровали реакционную смесь через кизельгур, остаток повторно промыли этанолом и стугили фильтрат. Получили 936 мг (99% теор. выхода) необходимого соединения. Исходный продукт преобразовали без последующей очистки. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 177$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.43 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 4.79 - 4.90 (m, 2H), 6.41 - 6.47 (m, 2H), 6.77 (d, 1H).

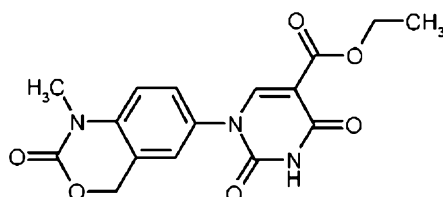
Пример 91А. Этил-1-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 31А. Из 935 мг (5.30 ммоль) 6-амино-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она из примера 90А [синтез описан в: WO 2003/72553, стр. 150-151] и 1.37 г (5.30 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата получили 1.33 г (73% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.56 - 2.61 (m, частично скрыт сигналом ДМСО), 2.87 - 2.94 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

Пример 92А. Этил-1-(1-метил-2-оксо-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

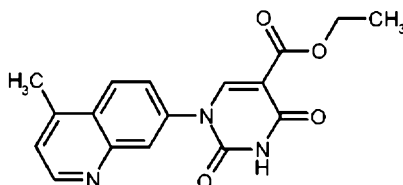


В 20 мл этанола поместили 916 мг (3.53 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 630 мг (3.53 ммоль) 6-амино-1-метил-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазин-2-она [получение см.: WO 2007/93904; стр. 22, стадия 3] и нагревали в течение 1 ч обратным потоком. Затем при комнатной температуре добавили 397 мг (3.53 ммоль) трет-бутилата калия и перемешивали реакци-

онную смесь 16 ч при комнатной температуре, а также 3 ч обратным потоком. Для переработки смесь подкислили 1N соляной кислотой при комнатной температуре, отфильтровали образовавшееся твердое вещество, промыли метилтрибутиловым эфиром и затем высушили в вакууме при 50°C. Получили 1.11 г (90% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.3 (s, частично скрыт сигналом воды), 4.17 (q, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

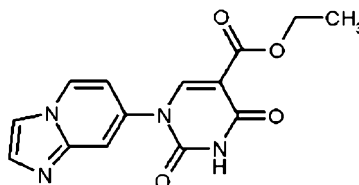
Пример 93А. Этил-1-(4-метилхинолин-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 31А. Из 987 мг (5.31 ммоль) 4-метилхинолин-7-амин [получение см. Nasr, M. и др., J. Med. Chem. 1988, т. 31 (7), p. 1347-1351] и 1.37 г (5.31 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата получили 745 мг (43% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 326$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.88 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 11.82 (s, 1H).

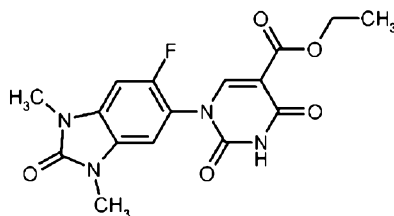
Пример 94А. Этил-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку необходимого соединения проводили аналогично примеру 31А. Из 500 мг (3.75 ммоль) имидазо[1,2-а]пиридин-7-амин [получение см. Tetrahedron, 2002, т. 58 (2), стр. 295-308] и 973 мг (3.75 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата получили 1.11 г (94% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 301$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 11.91 (s, 1H).

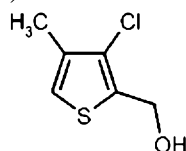
Пример 95А. Этил-1-(6-фтор-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение необходимого соединения осуществляли аналогично примеру 31А с использованием 660 мг (3.38 ммоль) 5-амино-6-фтор-1,3-диметил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она из примера 19А и 877 мг (3.38 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата. Полученный исходный продукт очистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол 54:1 - 20:1) и получили 437 мг (36% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 363$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

Пример 96А. (3-Хлор-4-метил-2-тиенил)метанол



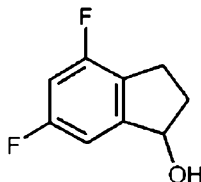
К раствору боран-тетрагидрофуранового комплекса (1М в тетрагидрофуране, 3.40 мл, 3.40 ммоль)



при комнатной температуре в атмосфере аргона частями добавили 200 мг (1.13 ммоль) 3-хлор-4-метилтиофен-2-карбоновой кислоты и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь осторожно добавили в 1N соляной кислоты до завершения выделения газа. Всю смесь разделили с помощью препаративной жидкостной хроматографии (метод 8). Получили 115 мг (62% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 4.00$  мин;  $EI^+$ :  $m/z = 162$  ( $M$ ) $^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.12 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 5.57 (t, 1H), 7.25 (s, 1H).

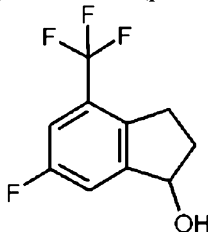
Пример 97A. 4,6-Дифториндан-1-ол (рацемат)



146.3 мг (3.87 ммоль) боргидрида натрия добавили к раствору 1.00 г (5.95 ммоль) 4,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она в 15 мл этанола при комнатной температуры и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Смесь смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты и водой и хорошо взболтали. Органическую фазу отделили, промыли насыщенным раствором хлорида аммония насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и освободили от растворителя в ротационном выпарном аппарате. Остаток быстро высушили в высоком вакууме. Получили 950 мг (94% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 3.35$  мин; MS (CI-pos):  $m/z = 170$  ( $M$ ) $^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.78 - 1.88 (m, 1H), 2.35 - 2.44 (m, 1H), 2.67 (dt, 1H), 2.90 (ddd, 1H), 5.05 (q, 1H), 5.49 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.04 (td, 1H).

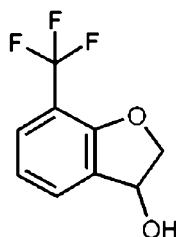
Пример 98A. 6-Фтор-4-(трифторметил)индан-1-ол (рацемат)



23.3 мг (0.62 ммоль) боргидрида натрия добавили к раствору 207 мг (0.95 ммоль) 6-фтор-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (получение: см. US 2011/53974, стр. 77, пример 61C) в 6 мл этанола при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Смесь смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты и 1N соляной кислотой и хорошо взболтали. Органическую фазу отделили, промыли 1N соляной кислотой и затем насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и полностью освободили от растворителя в ротационном выпарном аппарате. Получили 203 мг (97% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 3.19$  мин; MS (CI-pos):  $m/z = 220$  ( $M$ ) $^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.43 - 2.54 (m, 1H), 2.82 (dt, 1H), 3.02 - 3.14 (m, 1H), 5.14 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.21 (d, 1H).

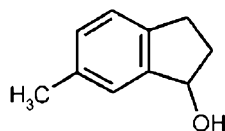
Пример 99A. 7-(Трифторметил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ол (рацемат)



Аналогично примеру 98A восстановили 388 мг (1.92 ммоль) 7-(трифторметил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-она (получение: см. US 2011/53974, стр. 56, пример 47E) с помощью боргидрида натрия. Получили 210 мг (51% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 3.80$  мин; MS (CI-pos):  $m/z = 204$  ( $M$ ) $^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.38 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 5.72 - 5.91 (br. m, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.66 (d, 1H).

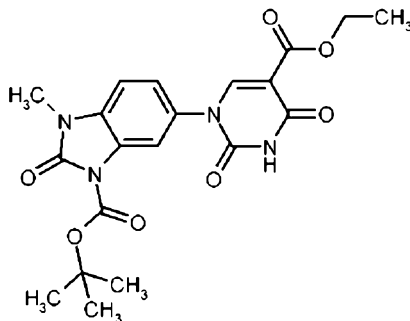
Пример 100A. 6-Метилиндан-1-ол (рацемат)



Аналогично примеру 97А восстановили 1.00 г (6.84 ммоль) 6-метил-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она с помощью боргидрида натрия. Получили 950 мг (94% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 3.89$  мин; MS (CI-pos):  $m/z = 148$  (M)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.74 (dddd, 1H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.64 (dt, 1H), 2.84 (ddd, 1H), 4.99 (q, 1H), 5.14 (d, 1H), 6.99 (br. d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.12 (s, 1H).

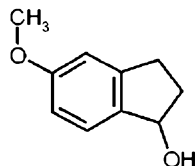
Пример 101А. трет-Бутил-6-[5-(этоксикарбонил)-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2Н)-ил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-карбоксилат



Суспензию 8.00 г (24.2 ммоль) соединения из примера 36А и 30 мг (0.24 ммоль) DMAP в 500 мл диметилформамида и 100 мл дихлорметана смешали при комнатной температуре с 6.12 мл (26.6 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки добавили 1.6 л воды и трижды экстрагировали смесь этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы дважды промыли водой, высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток смешали с диэтиловым эфиром, с помощью фильтрации изолировали вещество, выпавшее в осадок, и высушили в высоком вакууме. Получили 6.00 г (58% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 4):  $R_t = 1.80$  мин;  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.58 (s, 9H), 4.17 (q, 2H), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.65 (s, 1H) (метильная группа вероятно при сигнале ДМСО).

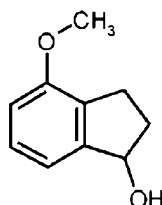
Пример 102А. 5-Метоксииндан-1-ол (рацемат)



Аналогично примеру 97А восстановили 1.00 г (6.17 ммоль) 5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она с помощью боргидрида натрия. Получили 930 мг (80%-ной чистоты, 73% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 4.70$  мин; MS (CI-pos):  $m/z = 164$  (M)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.71- 1.82 (m, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 2.61- 2.72 (m, 1H), 2.83 - 2.93 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.97 (q, 1H), 5.05 (d, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 7.21 (d, 1H).

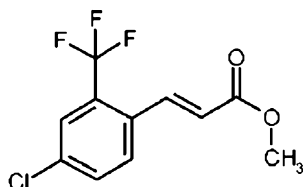
Пример 103А. 4-Метоксииндан-1-ол (рацемат)



Аналогично примеру 97А восстановили 1.00 г (6.17 ммоль) 4-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она с помощью боргидрида натрия. Получили 910 мг (90% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 4.65$  мин; MS (CI-pos):  $m/z = 164$  (M)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.68 - 1.80 (m, 1H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.54 - 2.62 (m, 1H), 2.83 (ddd, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.02 (q, 1H), 5.18 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (t, 1H).

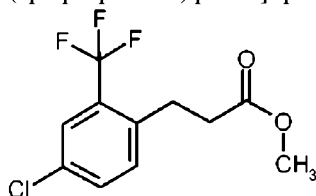
Пример 104А. Метил-(2Е)-3-[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]акрилат



Смесь 8.00 г (26.1 ммоль) 4-хлор-1-иод-2-(трифторометил)бензола, 3.76 мл (41.8 ммоль) метилового эфира акриловой кислоты, 7.47 г (26.9 ммоль) хлорид тетра-н-бутиламмония, 117 мг (0.52 ммоль) ацетата палладия(II) и 7.22 г (52.2 ммоль) карбоната калия в 80 мл ДМФ перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Смесь разбавили 1 л диэтилового эфира и трижды промыли соответственно каждый раз 200 мл воды. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Через некоторое время остаток стал твердым. Получили 6.65 г (92% теор. выхода) названного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.76 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 7.79 (dq, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

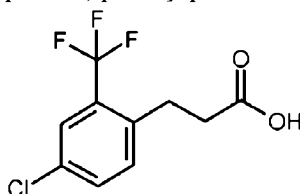
Пример 105A. Метил-3-[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]пропаноат



6.65 г (25.1 ммоль) соединения из примера 104A гидрировали в 250 мл этилового эфира уксусной кислоты в присутствии 2 г палладия (10%-го на угле) при нормальном давлении водорода в течение 2 дней. Катализатор удалили с помощью фильтрации через кизельгур и сгустили фильтрат в ротационном выпарном аппарате. Получили 5.26 г названного в заголовке соединения примерно с 75%-ной чистотой (59% теор. вых.).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.62 - 2.68 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 2H).

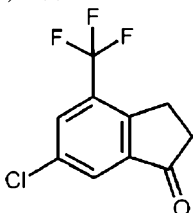
Пример 106A. 3-[4-Хлор-2-(трифторметил)фенил]пропионовая кислота



Раствор 5.26 г (19.7 ммоль) соединения из примера 105A в 150 мл метанола смешали с 59.2 мл (59.2 ммоль) 1М натрового щелока и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Метанол удалили на ротационном выпарном аппарате. Оставшийся водный остаток разбавили 600 мл воды и отфильтровали. Фильтрат подкислили с помощью 1М соляной кислоты. Откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 4.45 г названного в заголовке соединения примерно с 90%-ной чистотой (80% теор. вых.). ЖХ-МС (метод 5):  $R_t$  = 1.02 мин; MS (ESI $^{neg}$ ):  $m/z$  = 251 (M-H) $^-$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.52 - 2.58 (m, 2H, частично скрыт сигналом ДМСО), 2.97 (t, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 12.32 (br.s, 1H).

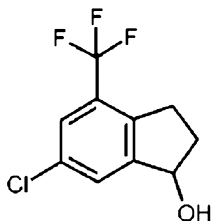
Пример 107A. 6-Хлор-4-(трифторметил)индан-1-он



4.08 г (92%-ной чистоты, 14.8 ммоль) соединения из примера 106A при охлаждении льдом смешали с 44 мл хлорсульфоновой кислоты и затем перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь осторожно по каплям добавили на 600 г толченого льда (сильно выделяет тепло). Смесь трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы дважды промыли раствором 1М карбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток быстро высушили в высоком вакууме. Получили 2.38 г названного в заголовке соединения примерно с 92%-ной чистотой (63% теор. вых.).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.73 - 2.82 (m, 2H), 3.19 - 3.28 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

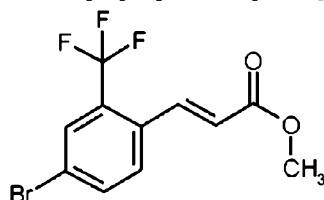
Пример 108А. 6-Хлор-4-(трифторметил)индан-1-ол (рацемат)



Аналогично примеру 98А восстановили 2.38 г (10.1 ммоль) 6-хлор-4-(трифторметил)индан-1-она из примера 107А с помощью боргидрида натрия. Получили 1.97 г (82% теор. выхода) названного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.79 - 1.92 (m, 1H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 2.84 (dt, 1H), 2.98 - 3.10 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.58 (d, 1H), 7.64 (br. d, 2H).

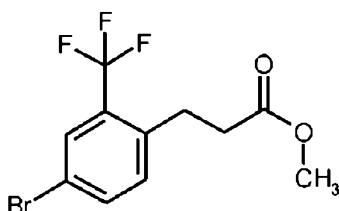
Пример 109А. Метил-(2Е)-3-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]акрилат



Аналогично примеру 104А преобразовали 8.00 г (22.8 ммоль) 4-бром-1-иод-2-(трифторометил)бензола с помощью 3.29 мл (36.5 ммоль) метилового эфира акриловой кислоты и изолировали вещество. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (элюент циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 10:1). Получили 5.70 г (81% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 4.75 мин; MS (CI-pos):  $m/z$  = 308/310 ( $M$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.76 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 7.77 (dq, 1H), 7.94 - 8.07 (m, 3H).

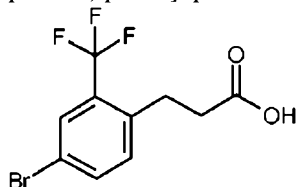
Пример 110А. Метил-3-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]пропаноат



5.70 г (18.4 ммоль) соединения из примера 109А сначала использовали аналогично примеру 105А с палладием (10%-ным на угле) при нормальном давлении водорода. При проверке реакции с помощью ЖХ-МС зафиксировали не восстановление двойной связи, а примерно 25% дебромирование. Прервали гидрирование, отфильтровали катализатор и удалили растворитель в ротационном выпарном аппарате. Восстановленным таким образом эдукт (5.0 г) нагрели в 30 мл толуола с помощью 87 мг (0.16 ммоль)  $[\text{Rh}\{\text{(S,S)-Phebox-iPr}\}(\text{OAc})_2]\text{H}_2\text{O}$  (получение: см. Н. Nishiyama и др., Chem. Eur. J. 2006, 12 (1), 63-71, пример 3а) до 60°C и при этой температуре смешали с 3.89 мл (24.26 ммоль) метилдиэтоксисилана. Смесь перемешивали далее в течение 4 ч при 60°C, затем в течение ночи при температуре обратного потока. После охлаждения до комнатной температуры смесь подкислили 50 мл 1N соляной кислоты и экстрагировали 150 мл этилового эфира уксусной кислоты. Органическую фазу дважды промыли водой, дважды насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток соответствовал упомянутому в заголовке соединению примерно 80%-ной чистоты (5.84 г, 93% теор. вых.) и его превращали далее без очистки. ГХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 4.42 мин; MS (CI-pos):  $m/z$  = 310/312 ( $M$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.54 - 2.64 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

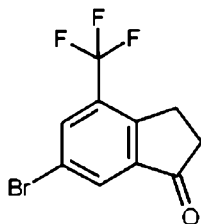
Пример 111А. 3-[4-Бром-2-(трифторметил)фенил]пропионовая кислота



Аналогично примеру 106А преобразовали 5.60 г (18 ммоль) соединения из примера 110А и изолировали 3.42 г (54% теор. вых.) названного в заголовке соединения с 85%-ной чистотой. ЖХ-МС (метод 4):  $R_t = 2.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 295/297$  (M-H).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.52 - 2.58 (m, 2H, частично скрыт сигналом ДМСО), 2.95 (t, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.81 - 7.88 (m, 2H), 12.37 (br.s, 1H).

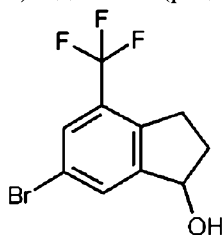
Пример 112А. 6-Бром-4-(трифторметил)индан-1-он



Аналогично примеру 107А преобразовали 3.42 г (85%-ной чистоты, 9.8 ммоль) соединения из примера 111А и изолировали. Получили 2.10 г (69% теор. вых.) названного в заголовке соединения с 90%-ной чистотой. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 4.34$  мин; MS (CI-pos):  $m/z = 278/280$  (M)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.75 - 2.82 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

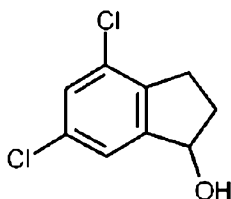
Пример 113А. 6-Бром-4-(трифторметил)индан-1-ол (рацемат)



Раствор 500 мг (1.79 ммоль) соединения из примера 112А в 3.9 мл этанола смешали с 44.0 мл (1.16 ммоль) боргидрида натрия и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавили 3 мл 1N соляной кислоты, перемешивали смесь несколько минут, затем полностью разделили с помощью ВЭЖХ (метод 7). Фракции, содержащие вещество, полностью сгустили в вакууме и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 352 мг (92% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ГХ-МС (метод 6):  $R_t = 4.58$  мин; MS (CI-pos):  $m/z = 280/282$  (M)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.79 - 1.90 (m, 1H), 2.35 - 2.46 (m, 1H), 2.82 (dt, 1H), 2.97 - 3.07 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.57 (dd, 1H), 7.74 (br.s, 1H), 7.77 (br.s, 1H).

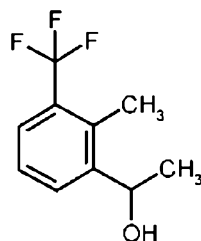
Пример 114А. 4,6-Дихлориндан-1-ол (рацемат)



Аналогично примеру 98А восстановили 1.25 г (6.22 ммоль) 4,6-дихлориндан-1-она с боргидридом натрия и изолировали вещество. Получили 1.20 г (95% теор. выхода) названного в заголовке соединения. МС (метод 26 DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 202$  (M<sup>+</sup>).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.75 - 1.90 (m, 1H), 2.30 - 2.44 (m, 1H), 2.64 - 2.78 (m, 1H), 2.85 - 2.98 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.53 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (d, 1H).

Пример 115А. 1-[2-Метил-3-(трифторметил)фенил]этанол

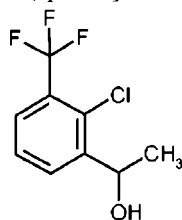


4.25 мл раствора метилмагнийбромида (3М в диэтиловый эфир, 12.75 ммоль) по каплям добавили на раствор 2.00 г (10.6 ммоль) 2-метил-3-(трифторметил)бензальдегида в 50 мл диэтилового эфира, причем нагревали реакционную смесь до температуры обратного потока. После завершения добавления реакционную смесь нагревали в течение последующего часа обратным потоком. После охлаждения до комнатной температуры добавили небольшой кусочек льда, затем по каплям добавляли 6N соляную ки-

слоту до растворения образовавшегося осадка. Разделили фазы. Водную фазу еще раз экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Получили 2.40 г названного в заголовке соединения (100% теор. вых., согласно ЯМР содержит еще примерно 10% диэтилового эфира).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.48 (d, 3H), 5.25 (q, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.76 (d, 1H).

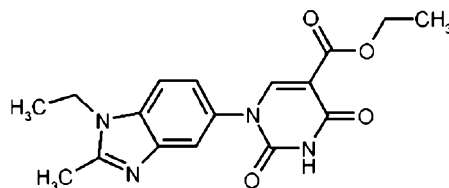
Пример 116А. 1-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]этанол



Аналогично примеру 115А преобразовали 2.00 г (9.59 ммоль) 2-метил-3-(трифторметил)бензальдегида с помощью метилмагнийбромида. Получили 2.40 г названного в заголовке соединения (89% теор. вых., согласно ЯМР содержит еще примерно 20% диэтилового эфира).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.51 (d, 3H), 5.41 (q, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.85 (d, 1H).

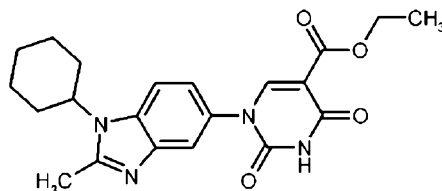
Пример 117А. Этил-1-(1-этил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



В 30 мл этанола поместили 1.04 г (4.03 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 1.00 г (4.03 ммоль) 1-этил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-аминдигидрохлорида, затем добавили 1.24 мл (8.87 ммоль) триэтиламина и нагревали смесь в течение 2 ч обратным потоком. Затем при комнатной температуре добавили 452 мг (4.03 ммоль) трет-бутилата калия и реакционную смесь сначала перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем нагревали обратным потоком и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Для переработки реакционную смесь смешали с водой и подкислили с помощью 1N соляной кислоты. Смесь сгустили до сухого состояния, остаток смешали с дихлорметаном/метанолом (1:1) и отфильтровали. Фильтрат снова сгустили, остаток смешали с метилтретбутиловым эфиром/этиловым эфиром уксусной кислоты и отфильтровали образовавшееся твердое вещество. После высушивания в высоком вакууме получили 1.07 г (87%-ной чистоты, 68% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 1.06 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 343 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

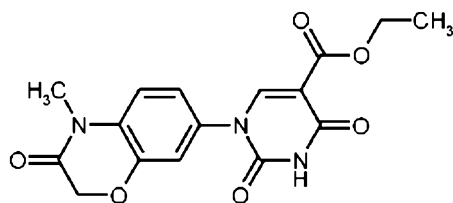
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.47 (q, 2H), 7.64 - 7.70 (m, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).

Пример 118А. Этил-1-(1-циклогексил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



В 25 мл этанола поместили 0.86 г (3.31 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата, а также 1.00 г (3.31 ммоль) 1-циклогексил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-амин дигидрохлорида и нагревали смесь в течение 2 ч обратным потоком. Затем при комнатной температуре добавили 371 мг (3.31 ммоль) третбутилата калия и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре, а также 5 дней обратным потоком. Для переработки реакционную смесь смешали с водой, подкислили с помощью 1N соляной кислоты и затем сгустили на ротационном выпарном аппарате. Остаток размешали в дихлорметане/метаноле (1:1) и отфильтровали нерастворимые остатки. Фильтрат сгустили и смешали с этанолом, отфильтровали и высушили образовавшееся твердое вещество. Получили 1.85 г названного в заголовке соединения в качестве исходного вещества, которое преобразовали без последующей очистки. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 0.72 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 397 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

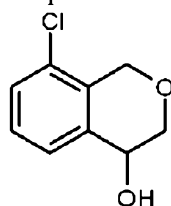
Пример 119А. Этил-1-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



2.00 г (11.2 ммоль) 7-амино-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-2(3Н)-она, а также 2.65 г (10.2 ммоль) этил-3-этокси-2-[(этоксикарбонил)карбамоил]акрилата поместили в 100 мл этанола и нагревали в течение 2 ч обратным потоком. После охлаждения до комнатной температуры добавили 1.15 г (10.2 ммоль) трет-бутилата калия и затем нагревали реакционную смесь в течение двух дней при комнатной температуре и 1 ч при температуре обратного потока. Для переработки реакционную смесь разбавили водой и подкислили с помощью 1М соляной кислоты. Отфильтровали образовавшееся твердое вещество, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 2.79 мг (70% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

Пример 120А. 8-Хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-4-ол

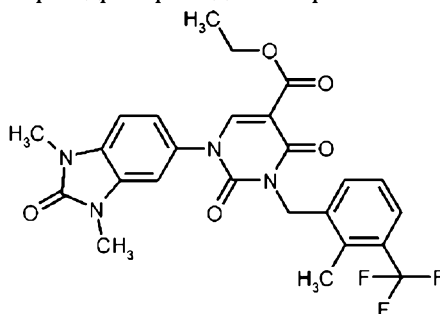


К раствору 270 мг (1.48 ммоль) 8-хлор-1Н-изохромен-4(3Н)-она (самостоятельно полученный эддукт, не описанный в литературе, однако имеющийся в продаже у оферента ACD и номером каталога и № CAS) в 5 мл метанола при комнатной температуре добавили 224 мг (5.91 ммоль) боргидрида натрия и перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавили 5 мл водной 1N соляной кислоты, перемешивали смесь последующие 10 мин и затем разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Подходящие фракции освободили от ацетонитрила на ротационном выпарном аппарате при 130 мб и трижды экстрагировали оставшуюся водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате при давлении 130 мб. Получили 400 мг названного в заголовке соединения, которое согласно ЯМР содержит ацетонитрил и дихлорметан. Его применяли для получения примера 302. ЖХ/МС (метод 4):  $R_t = 1.69$  мин;  $m/z = 167$  (M-OH)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.57 (br. s, 1H), 3.85 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.62 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 2H), 7.39 (d, 1H).

#### Примеры выполнения

Пример 1. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

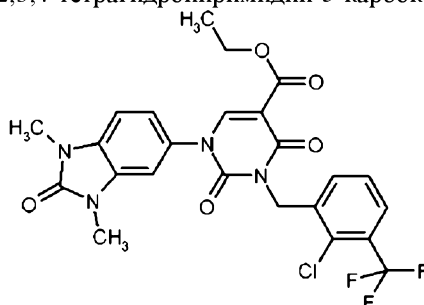


К раствору 14.95 г (43.42 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А в ДМФ (200 мл) добавили 12.00 г (86.84 ммоль) карбоната калия, 12.09 г (47.76 ммоль) 2-метил-3-(трифторметил)бензилбромида, а также 0.721 г (4.34 ммоль) иодида калия и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при температуре 80°C. Затем охладили смесь до комнатной температуры, смешали с водой и отфильтровали полученный осадок. Твердое вещество по очереди промыли водой, а также метилтретибутиловым эфиром и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 21.04 г (94% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.07$  мин;  $m/z = 517$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 3H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

Аналогично примеру 1 из ранее описанных сложных эфиров 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион-5-карбоновой кислоты (сложных эфиров урацил-5-карбоновой кислоты) с помощью преобразования соответствующими бензилхлоридами или бензибромидами в присутствии карбоната калия и иодида калия получили следующие бензилзамещенные урацил-соединения. В другом варианте также можно применять 1-3 экв. карбоната калия и 0.1-2 экв. иодида калия. Если соединения являются достаточно растворимыми, то в некоторых случаях также применяют ацетонитрил в качестве растворителя.

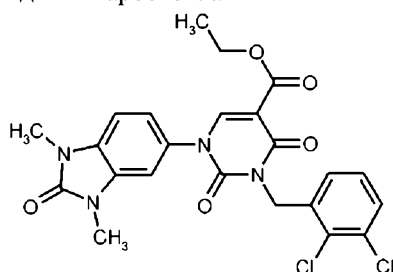
**Пример 2.** Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А и 175 мг (0.64 ммоль) 2-хлор-3-(трифторметил)бензибромиды получили 234 мг (73% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 537$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.39 - 7.42 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

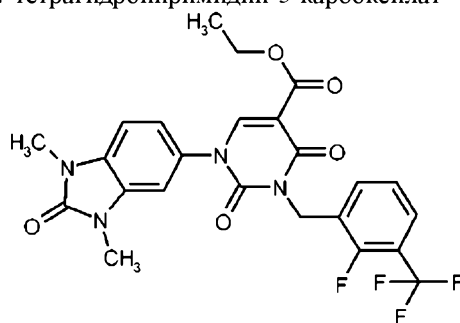
**Пример 3.** Этил-3-(2,3-дихлорбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1 с применением ацетонитрила в качестве растворителя. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А и 125 мг (0.64 ммоль) 2,3-дихлорбензибромиды получили 241 мг (79% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.05$  мин;  $m/z = 503$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.20 - 7.29 (m, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.39 - 7.41 (m, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 8.43 (s, 1H).

**Пример 4.** Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



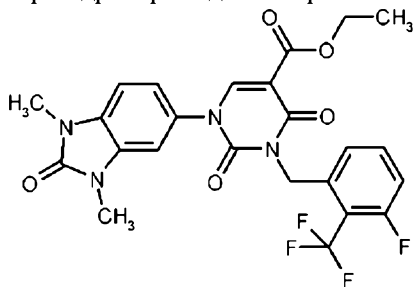
Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А и 164 мг (0.64 ммоль) 2-фтор-3-(трифторметил)бромиды получили 162 мг (53% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.13$  мин;  $m/z = 521$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.23 (t, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.15 (s, 2H),



7.19 - 7.31 (m, 2H), 7.31- 7.44 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.40 (s, 1H).

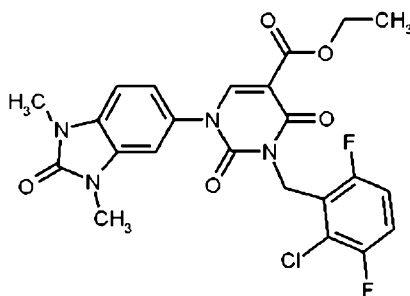
Пример 5. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Из 179 мг (0.52 ммоль) этил-1-(4-метоксифенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А и 147 мг (0.57 ммоль) 3-фтор-2-трифторбензилбромида получили 207 мг (74% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 521$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

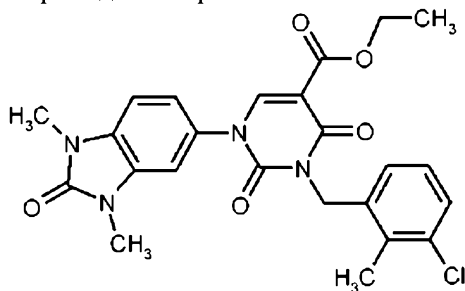
Пример 6. Этил-3-(2-хлор-3,6-дифторбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



В ацетонитрил (2.06 мл) поместили 150 мг (0.43 ммоль) соединения из примера 5А с 417 мг эфира бороновой кислоты из примера 3А (60%-ной чистоты, 0.87 ммоль), а также 0.18 мл (1.30 ммоль) триэтиламина. Затем добавили молекулярное сито (3 Å), 118 мг (0.65 ммоль) ацетата меди(II), а также 0.13 мл (1.83 ммоль) ДМСО и перемешивали реакционную смесь в закрытом сосуде в течение 3 дней при 80°C. Для переработки реакционную смесь смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты, затем дважды промыли соляной кислотой (1М), один раз насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Затем органическую фазу высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток смешали с метанолом, откачали твердое вещество, повторно промыли метанолом и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 114 мг (84%-ной чистоты, 44% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 2.06$  мин;  $m/z = 505$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).

Пример 7. Этил-3-(3-хлор-3,6-метилбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

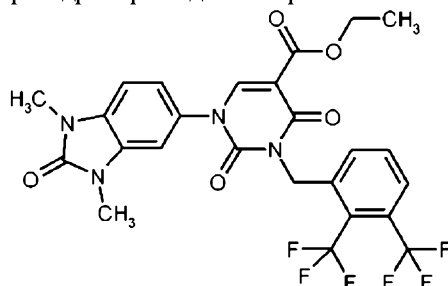


В ацетонитрил (4.00 мл) поместили 150 мг (0.46 ммоль) соединения из примера 7А с 267 мг эфира бороновой кислоты из примера 3А (0.93 ммоль), а также 0.19 мл (1.39 ммоль) триэтиламина. Затем добавили молекулярное сито (3 Å), 126 мг (0.69 ммоль) ацетата меди(II), а также 0.13 мл (1.83 ммоль) ДМСО и перемешивали реакционную смесь в закрытом сосуде в течение 1 дня при 80°C. Для переработки смесь смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты, затем дважды промыли 1М соляной кислотой, один раз насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Затем органическую фазу высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток смешали с

метилтрибутиловым эфиром, откачали твердое вещество и высушили в вакууме при температуре 50°C. Это твердое вещество очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии (метод 8). Получили 38 мг (35% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.34$  мин;  $m/z = 483$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

Пример 8. Этил-3-[2,3-бис(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

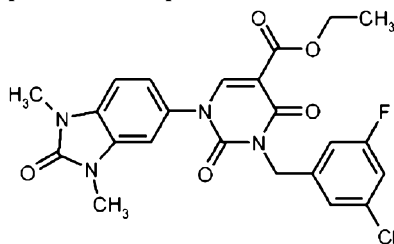


В ацетонитрил (4.00 мл) поместили 150 мг (0.37 ммоль) соединения из примера 10А с 248 мг эфира бороновой кислоты из примера 3А (85%-ной чистоты, 0.73 ммоль), а также 0.15 мл (1.10 ммоль) триэтиламина. Затем добавили молекулярное сито (3 Å), 100 мг (0.54 ммоль) ацетата меди(II), а также 0.13 мл (1.83 ммоль) ДМСО и перемешивали реакционную смесь в течение 3 дней при 80°C в закрытом сосуде. Для переработки реакционную смесь разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты, затем дважды промыли 1М соляной кислоты, а также по одному разу насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Затем органическую фазу высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток разделили с помощью препаративной жидкостной хроматографии (метод 8). Фракции, содержащие вещество, частично сгустили на ротационном выпарном аппарате. При этом отфильтровали вещество, выпавшее в осадок, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 127 мг (61% теор. выхода) названного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.05$  мин;  $m/z = 571$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.2-3.4 (2 s, частично скрыт сигналом воды), 4.20 (q, 2H), 5.25 (br.s, 2H), 7.26 (q, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.46 (s, 1H).

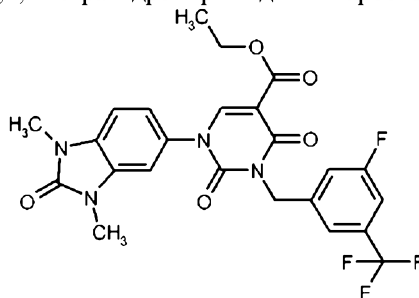
Пример 9. Этил-3-(3-хлор-5-фторбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 1 ч. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А и 142 мг (0.63 ммоль) 1-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензола получили 255 мг (90% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.97$  мин;  $m/z = 487$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.22 - 7.25 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.36 (s, 1H).

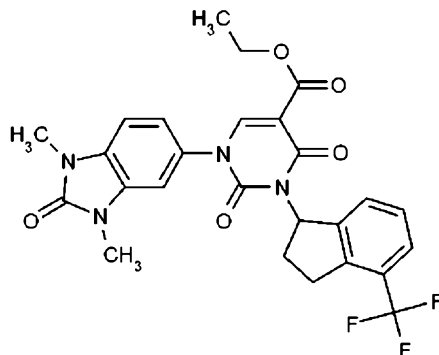
Пример 10. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 1 ч. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А и 164 мг (0.63 ммоль) 1-(бромметил)-3-фтор-5-(трифторметил)бензола получили 278 мг (91% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.01$  мин;  $m/z = 521$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.23$  (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.37 (s, 1H).

Пример 11. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат(рацемат)

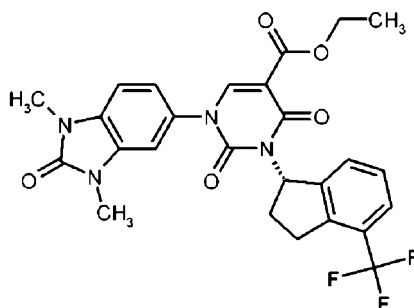


Способ А. Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 8. Время реакции составило 4 дня. Из 300 мг (80%-ной чистоты, 0.65 ммоль) этил-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 21А и 375 мг (1.30 ммоль) 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она из примера 3А после дополнительной очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол 98:2) получили 190 мг (52% теор.вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 529$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.35 - 2.43 (m, 1H), 2.44 - 2.48 (m, 1H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.35 - 6.58 (m, 1H), 7.13 - 7.28 (m, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 8.33 (s, 1H).

Способ В. В другом эксперименте аналогичным способом применяли 1.00 г соединения из примера 21А. После очистки с помощью флеш-хроматографии чистота продукта (1.20 г) составила лишь 63% (соответствует примерно 50% теор. вых.). Его разделили непосредственно препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 12) на энантиомеры. Получили 377 мг (24% теор. вых.) элюированного первым энантиомера (см. пример 12) и 331 мг (21% теор. вых.) элюированного вторым энантиомера (см. пример 13).

Пример 12. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1S)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (S-энантиомер)



Способ А. Элюированный первым энантиомер (377 мг) из разделения соединения из примера 11 (способ В) с помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 12).

Хиральная ВЭЖХ (метод 13):  $R_t = 9.39$  мин, 100%е.

Специфический оптический угол поворота плоскости поляризации:  $\alpha_D^{20} = -117.1^\circ$  (ацетонитрил,  $c = 0.05$  г/100 мл).

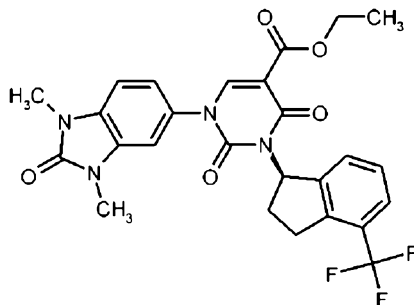
Способ В. В атмосфере аргона поместили 5.68 г (16.49 ммоль) соединения из примера 2А, 4.00 г (19.79 ммоль) (1R)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 15А и 7.78 г (29.68 ммоль) трифенилфосфина в 200 мл ДМФ и 100 мл ТГФ и охладили до 0°C. По каплям добавили 5.19 мл (5.33 г, 26.4 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Удалили охлаждающую ванну и перемешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавили 25 мл 1N соляной кислоты и перемешивали смесь в течение 15 мин. Для переработки добавили примерно 2 л этилового эфира уксусной кислоты и 1.33 л разбавленной соляной кислоты (примерно 2.5N). После перемешивания отделили органическую фазу, дважды промы-

ли разбавленной соляной кислотой, один раз раствором 1N карбоната натрия, а также один раз насыщенным раствором хлорида натрия и высушили над сульфатом натрия. Растворитель удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 11). Получили 5.15 г названного в заголовке соединения (59% теор. вых.). ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.04$  мин;  $m/z = 529$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.36 - 2.51 (m, 1H), 2.59 (ddt, 1H), 3.07 - 3.20 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.42 - 3.54 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.57 - 6.68 (br. m, 1H), 6.94 (br.s, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.31 (s, 1H).

Хиральная ВЭЖХ (метод 13):  $R_t = 9.39$  мин, 92%ee.

Пример 13. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)

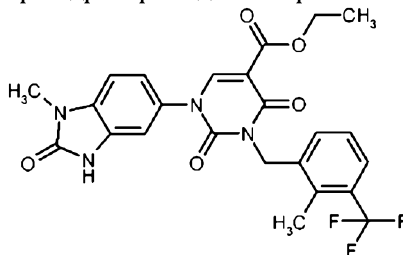


Способ А. Элюированный первым энантиомер (331 мг) из разделения соединения из примера 11 (способ В) с помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 12). Хиральная ВЭЖХ (метод 13):  $R_t = 11.12$  мин, 92%ee.

Способ В. 3.05 г (8.86 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А, 2.15 г (10.63 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 14А и 6.97 г (26.6 ммоль) трифенилфосфина в атмосфере аргона поместили в ТГФ/ДМФ 1:1 (1.7 л) и охладили до -15°C. Медленно добавили 3.48 мл (17.71 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Затем реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при комнатной температуре. Во время охлаждения льдом по каплям добавили еще 0.8 экв. (1.39 мл, 6.86 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охладили до -40°C, смешали с 1М соляной кислоты, разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и интенсивно перемешивали в течение нескольких минут. Органическую фазу отделили, дважды промыли 1М раствором карбоната натрия, а также один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток смешали с метилтрибутиловым эфиром и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем 20 мин перемешивали с охлаждением ледяной ванной. Твердое вещество, выпавшее в осадок, откачали и промыли холодным метилтрибутиловым эфиром. Весь фильтрат сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 2.90 г (62% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.05$  мин;  $m/z = 529$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 1.36 (t, 3H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.57 - 2.71 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.43 - 3.58 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 6.60 - 6.73 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.36 (s, 1H).

Пример 14. Этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

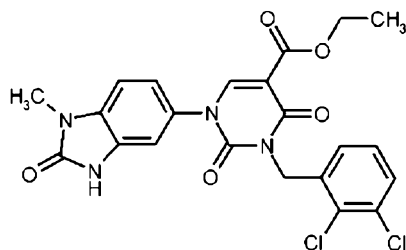


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 1 ч. Из 500 мг (1.51 ммоль) этил-1-(1-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 36А и 421 мг (1.67 ммоль) 2-метил-3-(трифторметил)бензилбромида получили 606 мг (чистота примерно 83%, 66% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.96$  мин;  $m/z = 503$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.30 (s, частично скрыт сигналом воды), 4.19 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 3H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 8.39 (s, 1H),

11.13 (s, 1H).

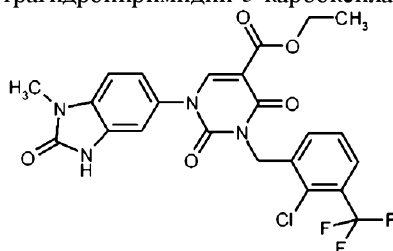
Пример 15. Этил-3-(2,3-дихлорбензил)-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 5 ч. Из 200 мг (0.61 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 36А и 130 мг (0.67 ммоль) 2,3-дихлорбензилхлорида после дополнительной очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8) получили 40 мг (13% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.94$  мин;  $m/z = 489$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.30 (s, частично скрыт сигналом воды), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.16 - 7.27 (m, 4H), 7.32 (t, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

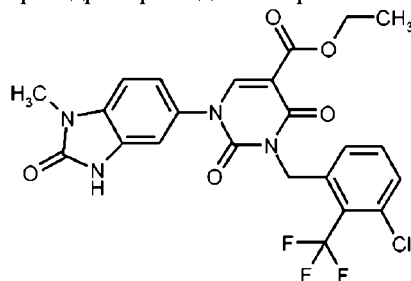
Пример 16. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 5 ч. Из 200 мг (0.61 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 36А и 182 мг (0.67 ммоль) 2-хлор-3-(трифторометил)бензилбромида после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8) получили 33 мг (10% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.97$  мин;  $m/z = 523$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.30 (s, частично скрыт сигналом воды), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 3H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

Пример 17. Этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

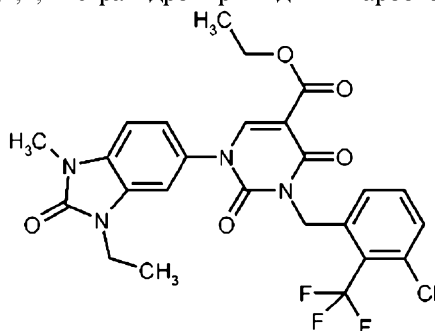


К раствору 0.74 г (2.24 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 36А в 28 мл ДМФ добавили 1.04 г (65%-ной чистоты, 2.46 ммоль) 1-(бромметил)-3-хлор-2-(трифторметил)бензола (получение см. WO 2004/52858, стр. 149, пример 176), 0.62 г (4.48 ммоль) карбоната калия, а также 0.04 г (0.22 ммоль) иодида калия и перемешивали смесь в течение 5 ч при 60°C. Для переработки реакционную смесь смешали с водой и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 50:1). Получили 0.36 г (29% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 523$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.3 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 4.19

(q, 2H), 5.18 - 5.24 (m, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 3H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

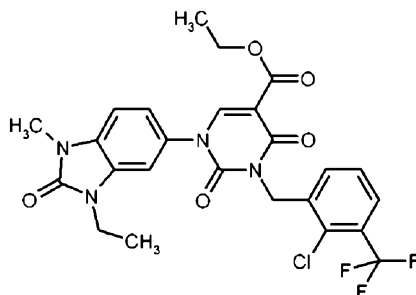
Пример 18. Этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(3-этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



120 мг (0.23 ммоль) этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 17 поместили в ДМФ (3 мл), добавили 39 мг (0.25 ммоль) иодэтана, 63 мг (0.46 ммоль) карбоната калия и 4 мг (0.02 ммоль) иодида калия. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой, откачали выпавший осадок, повторно промыли водой и метилтрибутиловым эфиром и высушили в вакууме при 50°C. После дополнительной очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол 70:1) получили 73 мг (55% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 551$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.19 - 1.26 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.87 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.20 - 5.25 (m, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H).

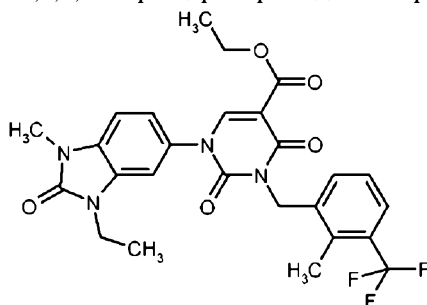
Пример 19. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 18. Из 90 мг (0.17 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 16 и 29 мг (0.19 ммоль) иодэтана получили 75 мг (77% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 551$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.19 - 1.27 (m, 6H), 3.37 (s, частично скрыт сигналом воды), 3.88 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).

Пример 20. Этил-1-(3-этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

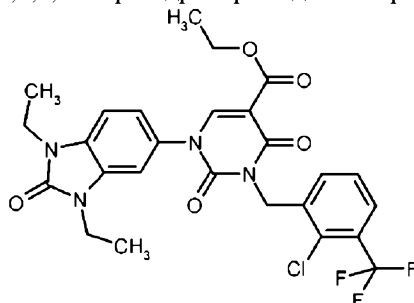


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 18. Из 214 мг (0.42 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 14 и 73 мг (0.47

ммоль) иодэтана получили 152 мг (65% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 531$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.19-1.26 (m, 6H), 2.46 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.37 (s, частично скрыт сигналом воды), 3.87 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.47 - 7.49 (m, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

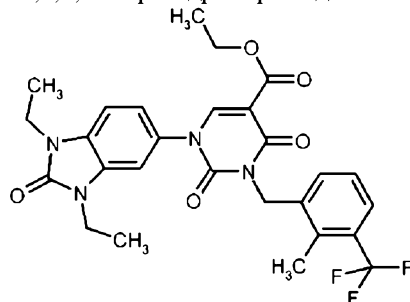
Пример 21. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 5 ч. Из 200 мг (0.54 ммоль) этил-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 22А и 162 мг (0.59 ммоль) 2-хлор-3-(трифторметил)бензилбромида получили 204 мг (66% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.17$  мин;  $m/z = 565$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.19 - 1.26 (m, 9H), 3.84 - 3.95 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).

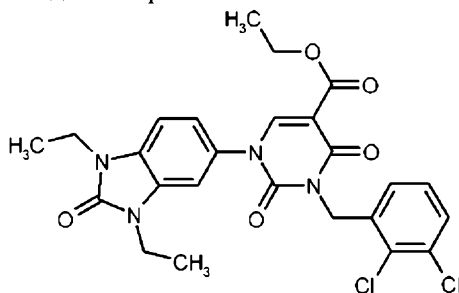
Пример 22. Этил-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 5 ч. Из 200 мг (0.54 ммоль) этил-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 22А и 150 мг (0.59 ммоль) 2-метил-3-(трифторметил)бензилбромида получили 174 мг (59% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 545$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (d, 9H), 2.46 (s, 3H), 3.83 - 3.95 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.46 (s, 1H).

Пример 23. Этил-3-(2,3-дихлорбензил)-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

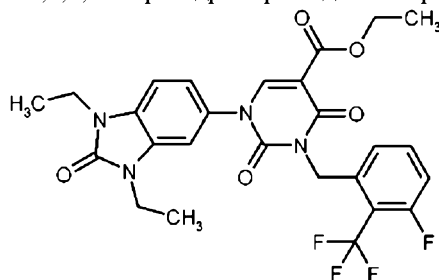


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 5 ч. Из 200 мг (0.53 ммоль) этил-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 22А и 155 мг (0.59 ммоль) 2,3-дихлорбензилхлорида получили 244 мг (81% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.15$  мин;  $m/z = 531$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.18 - 1.27 (m, 9H), 3.82 - 3.97 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 5.11 (s,

2H), 7.19 - 7.27 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

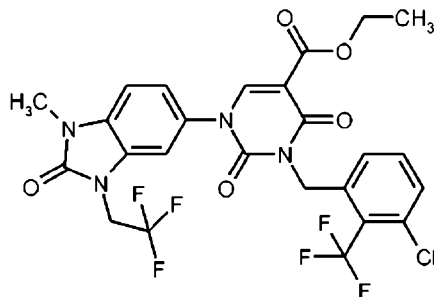
Пример 24. Этил-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 5 ч. Из 165 мг (0.44 ммоль) этил-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 22А и 125 мг (0.48 ммоль) 1-(бромметил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензола получили 198 мг (82% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.28$  мин;  $m/z = 549$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (td, 9H), 3.82 - 3.96 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.17 - 7.26 (m, 2H), 7.31 - 7.49 (m, 3H), 7.67 (q, 1H), 8.49 (s, 1H).

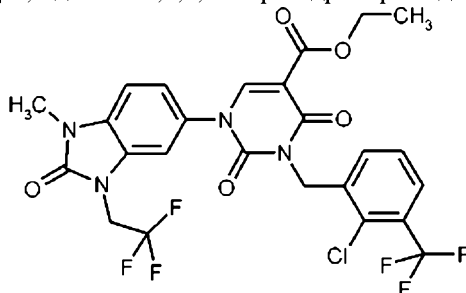
Пример 25. Этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-[1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



121 мг (0.23 ммоль) этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 17 поместили в ДМФ (3 мл), добавили 76 мкл (130 мг, 0.46 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната, 64 мг (0.46 ммоль) карбоната калия и 4 мг (0.02 ммоль) иодида калия. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой, откачали выпавший осадок, повторно промыли водой и метилтрIBUTИЛОВЫМ эфиром и высушили в вакууме при 50°C. После дополнительной очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол 70:1) получили 91 мг (63% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 605$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.80 (q, 2H), 5.22 (br.s, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.44 (s, 1H).

Пример 26. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-[1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



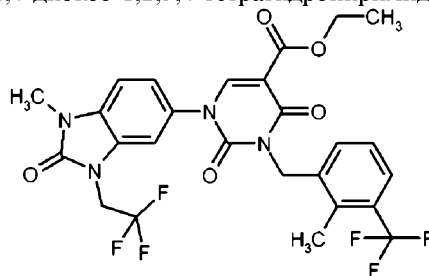
Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 25. Из 89 мг (0.17 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 16 и 96 мг (0.34 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната получили 80 мг (75% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 605$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.80 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.43 (s, 1H).

Пример 27. Этил-1-[1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-



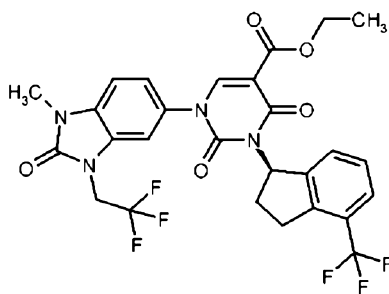
метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 25. Из 133 мг (чистота 75%, 0.19 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 14 и 111 мг (0.39 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната после очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол 100:1) получили 41 мг (35% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.15$  мин;  $m/z = 585$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.79 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 4H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

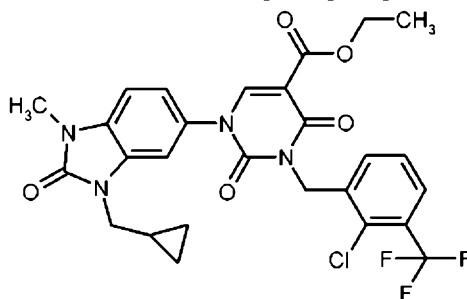
Пример 28. Этил-1-(1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



400 мг (0.97 ммоль) этил-1-[1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 25A, 235 мг (1.16 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 14A и 763 мг (2.91 ммоль) трифенилфосфина в атмосфере аргона поместили в ДМФ/ТГФ 1:1 (19.6 мл), охладили реакционную смесь до -15°C и смешали с 0.53 мл (2.71 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем при охлаждении льдом по каплям добавили еще 0.2 экв. (38 мкл, 0.19 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охладили до 0°C, смешали с 1N соляной кислотой и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Образовавшийся раствор экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу по очереди промыли дважды 1N соляной кислоты, дважды насыщенным раствором карбоната натрия и один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 370 мг (57% теор. выхода) названного в заголовке соединения. LC-MS (метод 5)  $R_t = 1.17$  мин;  $m/z = 597$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.29 - 2.42 (m, 1H), 2.43 - 2.57 (m, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 3.31 - 3.44 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.41 (q, 2H), 6.47 - 6.60 (m, 1H), 6.94 - 7.07 (m, 3H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

Пример 29. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-[3-(циклопропилметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

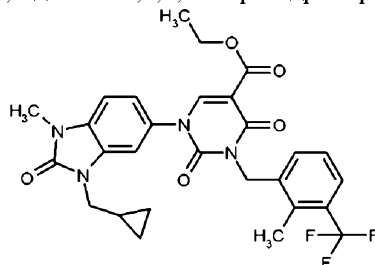


К раствору 90 мг (0.17 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 16 в ДМФ (2 мл) положили 254 мг (0.18 ммоль) (бромметил)циклопропана, 47 мг карбоната калия и 3 мг

иодида калия. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры добавили воды и отфильтровали образовавшийся осадок. Твердое вещество по очереди промыли водой и метилтрибутиловым эфиром и высушили в вакууме при температуре 50°C. Твердое вещество растворили в дихлорметане и очистили с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол 70/1). Полученное вещество высушили в высоком вакууме. Получили 67 мг (66% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.17$  мин;  $m/z = 577$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.34 - 0.50$  (m, 4H), 1.14-1.26 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 8.46 (s, 1H).

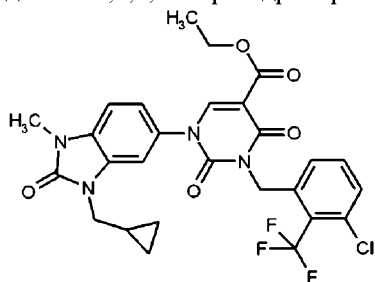
Пример 30. Этил-1-[3-(циклопропилметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 29. Из 133 мг (75%-ной чистоты, 0.19 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 14 и 29 мг (0.18 ммоль) (бромметил)циклопропана получили 69 мг (56% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 557$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H), 0.42 - 0.49 (m, 2H), 1.16 - 1.26 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

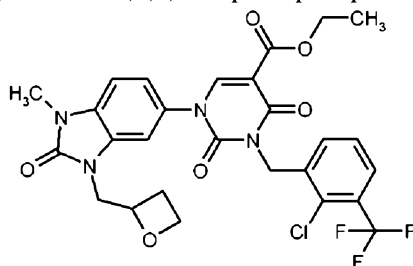
Пример 31. Этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-[3-(циклопропилметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 29. Из 120 мг (0.23 ммоль) этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 17 и 34 мг (0.25 ммоль) (бромметил)циклопропана получили 89 мг (62% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.17$  мин;  $m/z = 577$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H), 0.41 - 0.49 (m, 2H), 1.14 - 1.27 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.22 (br.s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H).

Пример 32. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-[1-метил-3-(оксетан-2-илметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)

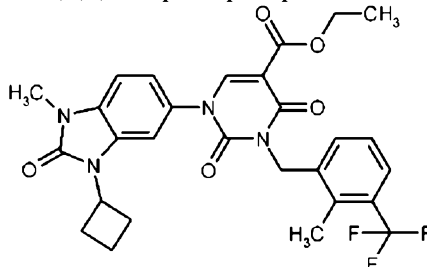


100 мг (0.23 ммоль) этил-3-[2-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 16 поместили в 2.4 мл ДМФ добавили 32 мг (0.21 ммоль) 2-(бромметил)оксетана, 53 мг (0.38 ммоль) карбоната калия и 3 мг (0.02 ммоль) иодида калия. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Затем при комнатной температуре снова добавили 1 экв. 2-(бромметил)оксетана и перемешивали реакционную смесь в

течение 2 ч при 80°C. Для переработки реакционную смесь смешали с водой, откачали образовавшийся осадок, промыли водой и высушили в вакууме при 50°C. Твердое вещество растворили в дихлорметане и очистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 70/1). Получили 56 мг (50% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 593$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.23$  (t, 3H), 2.10 - 2.22 (m, 1H), 2.25 - 2.38 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.39 - 3.48 (m, 1H), 3.73 (q, 1H), 3.85 - 3.92 (m, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.21 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.25 - 7.33 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.46 (s, 1H).

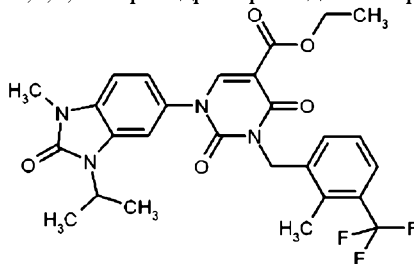
Пример 33. Этил-1-(3-циклобутил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



39 мкл (0.49 ммоль) циклобутанола и 130 мг (0.49 ммоль) трифенилфосфина в атмосфере аргона поместили в ТГФ (2.5 мл), медленно по каплям добавили 98 мкл (0.49 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата и затем добавили 100 мг (0.19 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 14. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8). Получили 46 мг (41% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 557$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.72 - 1.91 (m, 2H), 2.20 - 2.30 (m, 2H), 2.47 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 2.75 - 2.87 (m, 2H), 3.31 (s, частично скрыт сигналом воды), 4.20 (q, 2H), 4.78 - 4.88 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

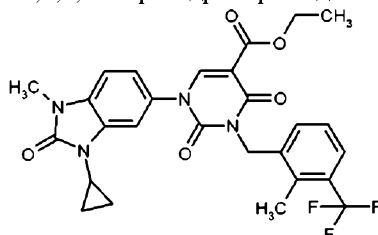
Пример 34. Этил-1-(3-изопропил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 33. Из 100 мг (0.19 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 14 и 38 мкл (0.49 ммоль) 2-пропанола после дополнительной очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8) получили 38 мг (34% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 545$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.45 (d, 6H), 2.46 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.31 (s, частично скрыт сигналом воды), 4.20 (q, 2H), 4.54 - 4.65 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.43 (s, 1H).

Пример 35. Этил-1-(3-циклопропил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

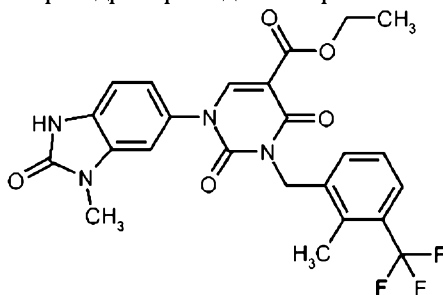


250 мг (0.49 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 14, 85 мг

(0.99 ммоль) циклопропилбороновой кислоты и 0.41 мл (2.98 ммоль) триэтиламина поместили в дихлорметан (4 мл). Добавили молекулярное сито (3 Å) и 271 мг (1.49 ммоль) ацетат меди(II) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 дней при комнатной температуре. Смесь разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты, затем дважды промыли 1М соляной кислоты, один раз насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8). Получили 155 мг (56% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 543$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.86 - 0.92 (m, 2H), 0.99 - 1.06 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 3.31 (s, частично скрыт сигналом воды), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

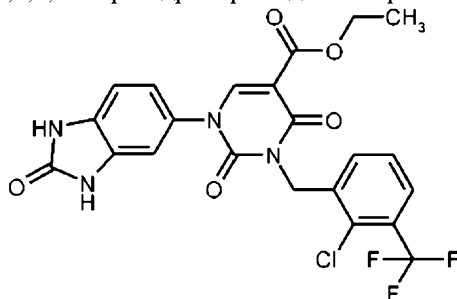
Пример 36. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



К раствору 250 мг (0.76 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 34А в 10 мл ДМФ добавили 211 мг (0.83 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола, 209 мг (1.51 ммоль) карбоната калия, а также 13 мг (0.08 ммоль) иодида калия и перемешивали смесь в течение 3 ч при 60°C. Для переработки реакционную смесь смешали с водой, откачали образовавшийся осадок, промыли водой, а также метилтрибутиловым эфиром и высушили в вакууме при 50°C в течение ночи. Получили 42 мг (11% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 503$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.07 - 7.16 (m, 3H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

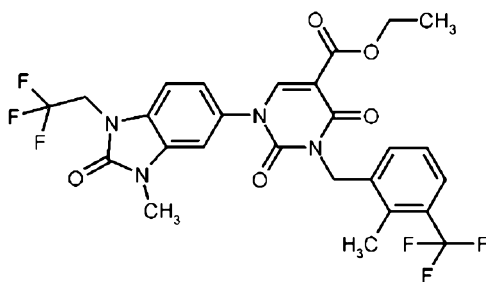
Пример 37. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-1,2-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



200 мг (0.63 ммоль) этил-2,4-диоксо-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 26А поместили в 8 мл ДМФ. Добавили 190 мг (0.70 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензол, 175 мг (1.27 ммоль) карбоната калия и 10.5 мг (63 мкмоль) иодида калия и перемешивали реакционную смесь с течением 5 ч при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь смешали с водой. Осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством воды и метилтрибутиловым эфиром и высушили в сушильном шкафу при температуре 50°C. Полученное вещество растворили в небольшом количестве ДМФ и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8). Получили 111 мг (35% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.13$  мин;  $m/z = 509$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.88 (d, 2H).

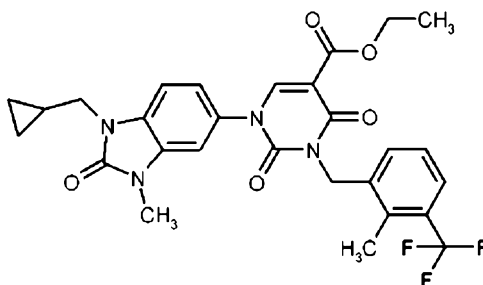
Пример 38. Этил-1-[3-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 25. Из 91 мг (0.18 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 36 и 101 мг (0.36 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната получили 57 мг (52% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 585$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.86 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

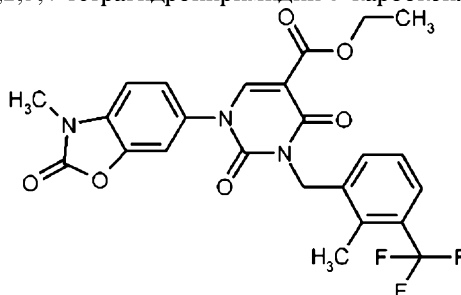
Пример 39. Этил-1-[1-(циклопропилметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



91 мг (0.18 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 36 превратили аналогично примеру 29 с помощью 26 мг (0.19 ммоль) (бромметил)циклопропана. После продолжительности реакции 2 ч дополнительно добавили 24 мг (0.17 ммоль) (бромметил)циклопропана и перемешивали реакционную смесь еще 1 ч при 80°C. Вещество осадили с помощью добавления воды и отфильтровали. После дополнительной очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол 70:1) получили 51 мг (51% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.13$  мин;  $m/z = 557$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.36 - 0.42 (m, 2H), 0.42 - 0.50 (m, 2H), 1.14-1.20 (m, 1H), 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.77 (d, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 4H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

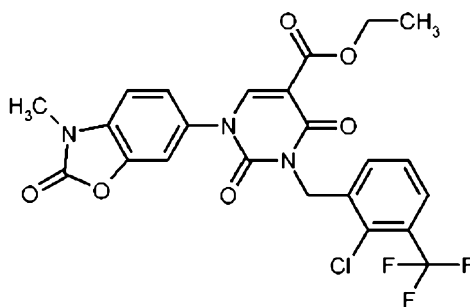
Пример 40. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1 с продолжительностью реакции 2 ч. Из 200 мг (0.60 ммоль) этил-1-(3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 28А и 168 мг (0.66 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 288 мг (93% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 504$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 3H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

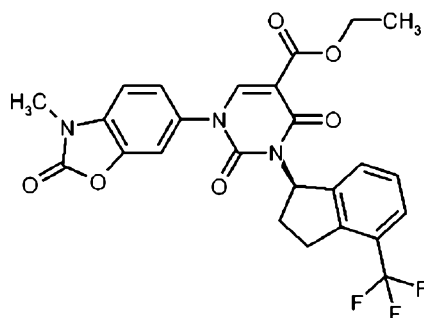
Пример 41. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 2 ч. Из 200 мг (0.60 ммоль) этил-1-(3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 28А и 181 мг (0.66 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 263 мг (79% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 523$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.23$  (t, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

Пример 42. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат(R-энантиомер)



Способ А. Раствор 200 мг (0.60 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 28А и 475 мг (1.81 ммоль) трифенилфосфина охладили в атмосфере аргона в ТГФ/ДМФ 1:1 (7.6 мл) до -30°C. Добавили по каплям 238 мкл (1.20 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата и затем по каплям добавили раствор 146 мг (0.69 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 14А примерно в 1 мл ТГФ. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Для переработки смесь охладили до 0°C, смешали с 5 мл 1М соляной кислоты, нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Затем экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу дважды промыли 1М раствором соляной кислоты и один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили в вакууме. Остаток размешали с этанолом, выпавшее в осадок твердое вещество откачали и отбросили. Фильтрат сгустили, растворили в небольшом количестве дихлорметана и очистили с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол → 20:1). Получили 135 мг (43% теор. вых.) названного в заголовке соединения примерно с 95%-ной чистотой. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.13$  мин;  $m/z = 516$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.37 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.48 (m, 1H, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 3.22 - 3.30 (m, 1H, частично скрыт сигналом воды), 3.38 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.34-6.56 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 3H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.35 (s, 1H). Во время аналогичного испытания смогли изолировать фракцию с 99%-ной чистотой. Для этой партии определяли специфический оптический угол поворота плоскости поляризации.

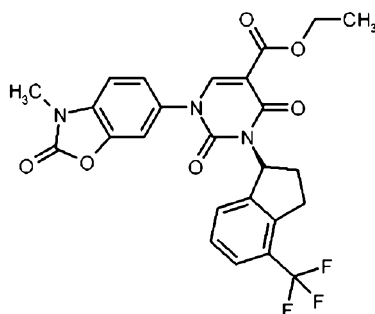
Специфический оптический угол поворота плоскости поляризации:  $\alpha_D^{20} = +132.9^\circ$ , (хлороформ,  $c = 0.395$  г/100 мл).

Способ В. Раствор 5.0 г (15.1 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера, 6.73 г (25.7 ммоль) трифенилфосфина и 3.66 г (18.1 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 14А в атмосфере аргона поместили в 240 мл ДМФ/ТГФ 2:1 (об./об.) и охладили до -15°C. Медленно по каплям добавили 4.76 мл (24.15 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата таким образом, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше -10°C. После окончания добавления смесь перемешивали еще в течение 1 ч при -10°C, затем нагрели до комнатной температуры и вылили на 1.3 л воды. Смесь дважды экстрагировали каждый раз по 300 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и освободили в ротационном выпарном аппарате от растворителя. Остаток (18 г) очистили в два хроматографических этапа: сначала через 200 г си-

ликагелевой колонны с дихлорметан/ацетоном 97.5:2.5 в качестве элюента. Полученные фракции, содержащие вещество, сгустили и остаток снова очистили через 200 г силикагелевую колонну. С помощью 2.5 л циклогексана/этилового эфира уксусной кислоты 1:1 в качестве растворителя элюировали другие загрязнения, затем необходимое вещество элюировали с помощью дихлорметана/метанола 95:5 из колонны. Таким образом получили 3.40 г (44% теор. выхода) необходимого соединения с чистотой 95% (ЯМР показал примерно 5% этилового эфира уксусной кислоты). Последующие 920 мг смогли получить с помощью повторной очистки смешанной фракции. Общий выход: 4.32 г (56% теор.) ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.15$  мин;  $m/z = 516$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 1H), 2.59 (dtd, 1H), 3.14 (dt, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.54 - 6.68 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).

Пример 43. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1S)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (S-энантиомер)

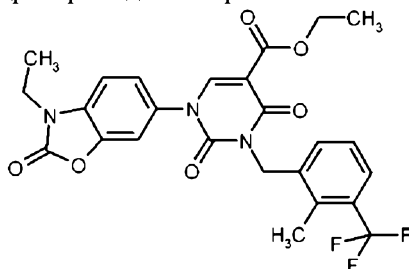


1.00 г (3.02 ммоль) соединения из примера 28А, 732 мг (3.62 ммоль) соединения из примера 15А и 1.35 г (5.13 ммоль) трифенилфосфина поместили в 9 мл ТГФ и 18 мл ДМФ и при комнатной температуре по каплям смешали с 951 мкл (4.83 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Для переработки в реакционную смесь при охлаждении льдом по каплям добавили 5 мл 1N соляной кислоты и перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы дважды промыли 1N соляной кислотой, дважды раствором 1M карбоната натрия, один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 590 мг (38% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 516$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.33 - 2.50 (m, 1H), 2.51 - 2.67 (m, 1H), 3.14 (dt, 1H), 3.39 - 3.52 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.55 - 6.68 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).

Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 27):  $R_t = 9.94$  мин; приблизительно 93%ee.

Пример 44. Этил-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

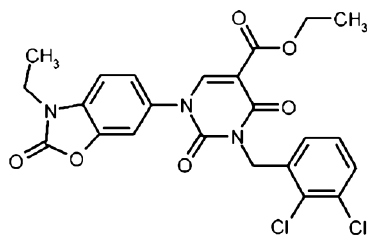


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 5 ч. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 30А и 161 мг (0.64 ммоль) 2-метил-3-(трифторметил)бензилбромида получили 192 мг (64% теор. выхода) названного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 518$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.64 - 7.67 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

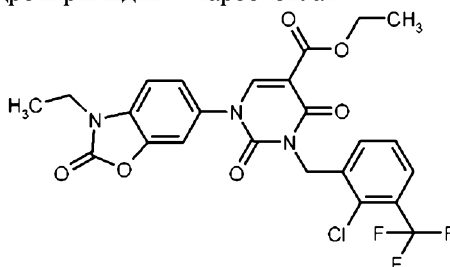
Пример 45. Этил-3-(2,3-дихлорбензил)-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 5 ч. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 30А и 124 мг (0.64 ммоль) 1,2-дихлор-3-(хлорметил)бензола получили 220 мг (75% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 504$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).

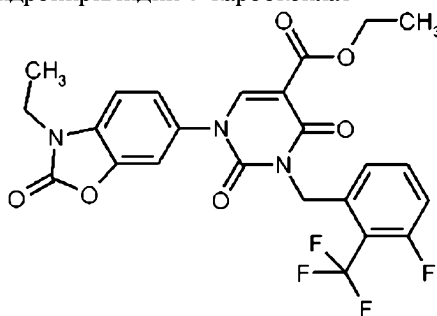
Пример 46. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 37. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 30А и 174 мг (0.63 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 209 мг (67% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 538$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.42 - 7.56 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.48 (s, 1H).

Пример 47. Этил-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

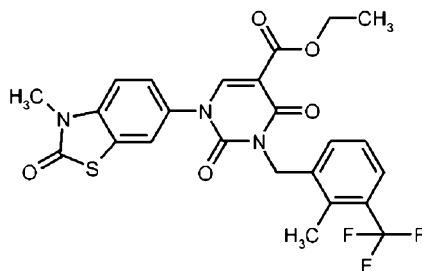


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 37. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 30А и 163 мг (0.63 ммоль) 1-(бромметил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензола получили 159 мг (52% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 522$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 3H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

Пример 48. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензотиазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

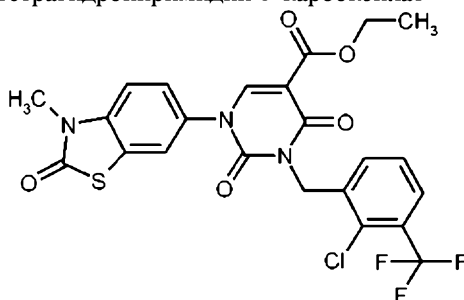




Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 37. Из 500 мг (1.44 ммоль) этил-1-(3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоксилата из примера 31А и 400 мг (1.58 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 392 мг (50% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 520$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.45 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.31- 7.42 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).

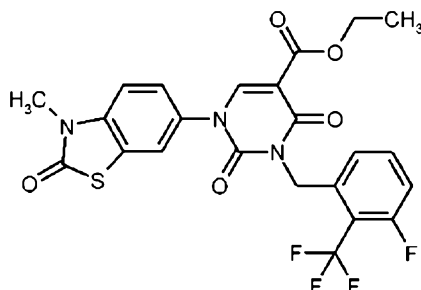
Пример 49. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 37. Из 184 мг (0.53 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоксилата из примера 31А и 159 мг (0.58 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 216 мг (75% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 540$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 7.88 - 7.90 (m, 1H), 8.51 (s, 1H).

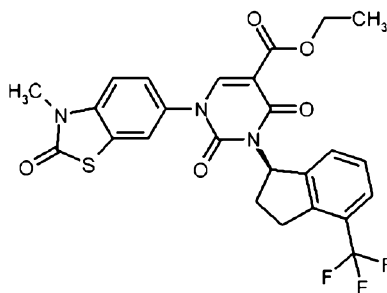
Пример 50. Этил-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 37. Из 200 мг (0.53 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоксилата из примера 31А и 149 мг (0.58 ммоль) 1-(бромметил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензола получили 241 мг (87% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 524$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.52 (s, 1H).

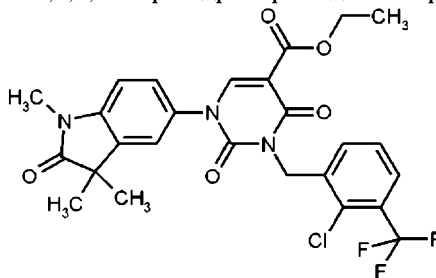
Пример 51. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



8.00 г (23.03 ммоль) этил-1-(3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 31А, 5.12 г (25.33 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 14А и 10.27 г (39.15 ммоль) трифенилфосфина и поместили в 317 мл ТГФ и 317 мл ДМФ и охладили до 5°C. По частям добавили 7.25 мл (36.85 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Удалили охлаждающую ванну и перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Для переработки добавили 200 мл 1N соляной кислоты и интенсивно перемешивали смесь в течение 5 мин. Добавили 400 мл этилового эфира уксусной кислоты. После интенсивного 10-минутного перемешивания отделили органическую фазу. Водную фазу еще раз экстрагировали 400 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы дважды промыли каждый раз по 100 мл насыщенного раствора карбоната натрия, затем 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, потом высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток смешали с 400 мл метилтретбутилового эфира и перемешивали 30 мин с охлаждением ледяной ванной. Твердое вещество, выпавшее в осадок, откачали и дважды промыли холодным метилтретбутиловым эфиром. Объединенные фильтраты сгустили и очистили остаток с помощью флеш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:2 → 1:4). Полученное таким образом вещество перекристаллизовали из ацетонитрила и высушили в высоком вакууме. Получили 6.3 г (50% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.18$  мин;  $m/z = 532$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 1H), 2.53 - 2.65 (m, 1H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.56 - 6.68 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 1H), 8.29 (s, 1H).

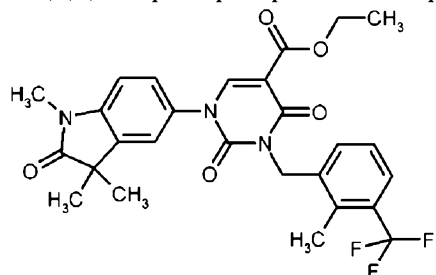
Пример 52. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 37. Из 200 мг (0.56 ммоль) этил-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 59А и 168 мг (0.61 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 241 мг (77% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 550$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

Пример 53. Этил-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

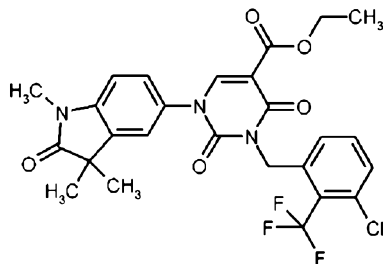


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 37. Из 500 мг (1.39 ммоль) этил-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 59А и 389 мг (1.53 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-

(трифторметил)бензола получили 571 мг (77% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 530$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

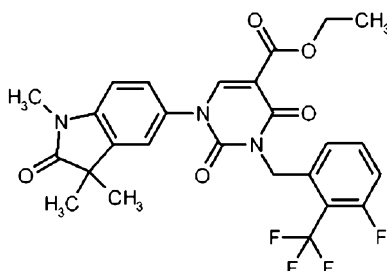
Пример 54. Этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



153 мг (0.42 ммоль) этил-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 59А преобразовали аналогично примеру 37 с помощью 198 мг (65%-ной чистоты 0.47 ммоль) 1-(бромметил)-3-хлор-2-(трифторметил)бензола (получение см. WO 2004/52858, стр. 149, пример 176). Для переработки реакцию смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток смешали с метилтрибутиловым эфиром, откачали выпавшее в осадок твердое вещество, повторно промыли метилтрибутиловым эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 109 мг (46% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.14$  мин;  $m/z = 550$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (br.s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.57 - 7.66 (m, 2H), 8.45 (s, 1H).

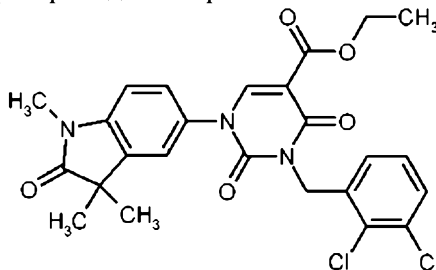
Пример 55. Этил-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 37. Из 200 мг (0.56 ммоль) этил-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 59А и 158 мг (0.61 ммоль) 1-(бромметил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензола получили 247 мг (80% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 534$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.13 - 7.22 (m, 2H), 7.37 - 7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

Пример 56. Этил-3-(2,3-дихлорбензил)-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

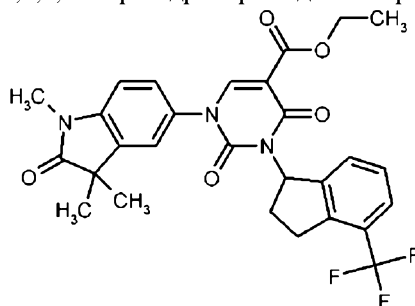


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 37. Из 200 мг (0.56 ммоль) этил-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 59А и 120 мг (0.61 ммоль) 1,2-дихлор-3-(хлорметил)бензола получили 230 мг (78% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС

(метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 520$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.43 (s, 1H).

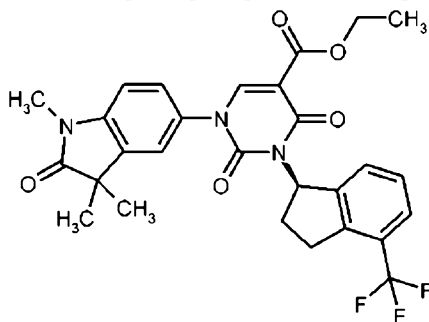
Пример 57. Этил-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат(рацемат)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 8 при продолжительности реакции 2 дня. Из 190 мг (0.51 ммоль) этил-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 21А и 310 мг (1.03 ммоль) 1,3,3-триметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она из примера 68А после дополнительной очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол 98:2) получили всего 169 мг (60% теор.вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.14$  мин;  $m/z = 542$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.20 - 1.25 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 2.38 - 2.43 (m, 1H), 2.44 - 2.48 (m, 1H, частично скрыт сигналом ДМСО 3.03 - 3.13 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.23 - 3.29 (m, 1H, частично скрыт сигналом воды), 4.18 (q, 2H), 6.33 - 6.56 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.57 (m, 3H), 8.33 (s, 1H).

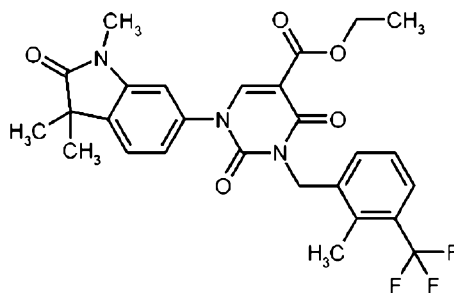
Пример 58. Этил-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



700 мг (1.96 ммоль) соединения из примера 59А, 515 мг (2.55 ммоль) (S)-4-трифторметил-индан-1-ола из примера 14А и 1.54 г (5.88 ммоль) трифенилфосфина поместили в 20 мл ТГФ и 20 мл ДМФ и при -15°C и по каплям смешали с 1.12 мл (5.68 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Для переработки смесь снова охладили до температуры -15°C, смешали с 30 мл 1N соляной кислоты, перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу дважды промыли 1N соляной кислотой, один раз раствором 1M карбоната натрия, один раз насыщенным раствором хлорида натрия, затем высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 725 мг (68% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.18$  мин;  $m/z = 542$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (t, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.37 - 2.50 (m, 1H), 2.58 (dtd, 1H), 3.08 - 3.18 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.47 (br.s, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.54 - 6.68 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.16 (br.s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.29 (s, 1H).

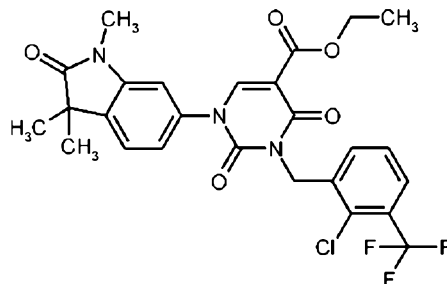
Пример 59. Этил-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



125 мг (0.35 ммоль) этил-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 64А поместили в 3 мл ДМФ. Добавили 87 мг (0.38 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензол, 97 мг (0.70 ммоль) карбоната калия и 6 мг (0.04 ммоль) иодида калия и перемешивали реакционную смесь с течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь смешали с водой. Осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством воды и циклогексаном и высушили в сушильном шкафу при температуре 50°C. Получили 134 мг (90%-ной чистоты, 65% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 530$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

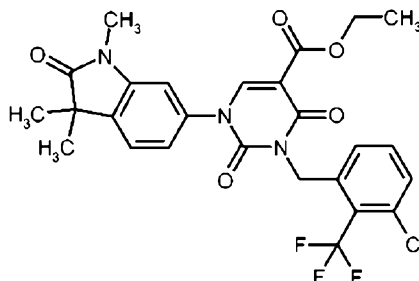
Пример 60. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 59. Из 125 мг (0.35 ммоль) этил-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 64А и 105 мг (0.38 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 182 мг (85% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 550$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

Пример 61. Этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

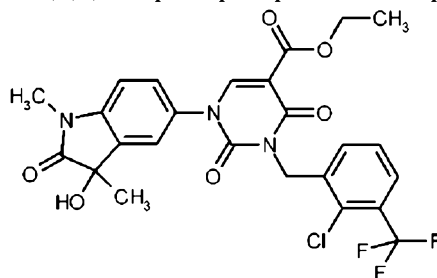


125 мг (0.35 ммоль) этил-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 64А поместили в 3 мл ДМФ. Добавили 161 мг (65%-ной чистоты, 0.38 ммоль) 1-(бромметил)-3-хлор-2-(трифторметил)бензола, 96 мг (0.70 ммоль) карбоната калия и 6 мг (0.03 ммоль) иодида калия. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток смешали с циклогексаном/этиловым эфиром уксусной кислоты, откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, и высушили в вакууме при температуре. Получили 133 мг (62% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 550$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.22 (br.s,

2H), 7.21 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.56 -7.68 (m, 2H), 8.50 (s, 1H).

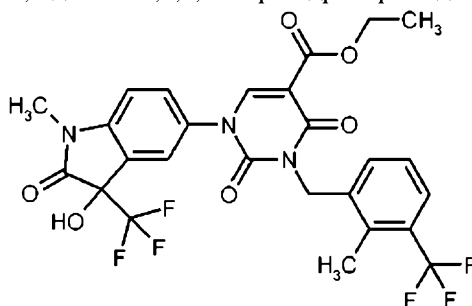
Пример 62. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Продолжительность реакции составило 1 ч. Из 105 мг (0.29 ммоль) этил-1-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 72А и 88 мг (0.32 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 133 мг (74% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.98$  мин;  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.40 (s, 1H).

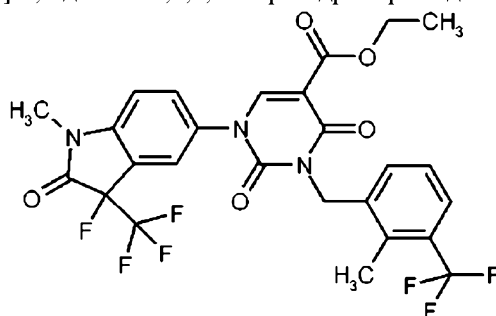
Пример 63. Этил-1-[3-гидрокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 45 мин. Из 200 мг (0.48 ммоль) этил-1-[3-гидрокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 69А и 134 мг (0.53 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола после дополнительной очистки с помощью ВЭЖХ (метод 8) получили 76 мг (26% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 585$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).

Пример 64. Этил-1-[3-фтор-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)

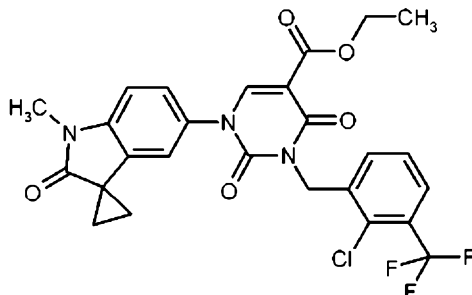


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 45 мин. Из 90 мг (0.21 ммоль) этил-1-[3-фтор-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 73А и 60 мг (0.23 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола после дополнительной очистки с помощью ВЭЖХ (метод 8) получили 97 мг (72% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.24$  мин;  $m/z = 588$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).

Пример 65. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[цикло-

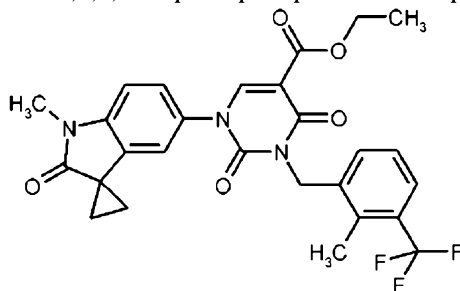
пропан-1,3'-индол]-5'-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 1 ч. Из 120 мг (0.33 ммоль) этил-1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 63А и 101 мг (0.37 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 177 мг (90% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.64 - 1.69 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 2H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

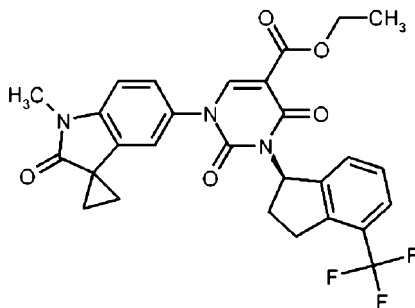
Пример 66. Этил-1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 1.5 ч. Из 120 мг (0.33 ммоль) этил-1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 63А и 94 мг (0.37 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 140 мг (77% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.64 - 1.69 (m, 2H), 2.46 (s, частично скрытого сигналом ДМСО), 3.26 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

Пример 67. Этил-1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



8.00 г (22.5 ммоль) этил-1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 63А, 5.46 г (27.0 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола (из примера 14А) и 10.0 г (38.26 ммоль) трифенилфосфина в атмосфере аргона поместили в ТГФ/ДМФ 1:1 (215 мл) при комнатной температуре. К этой смеси при помешивании по каплям добавили 7.09 мл (36.02 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Через 1 ч дополнительно добавили 1.2 г (4.51 ммоль) трифенилфосфина и 0.89 мл (4.51 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при комнатной температуре. Во время охлаждения смесь смешали с 10 мл 1М соляной кислоты, перемешивали 15 мин, затем экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы дважды промыли 1М соляной кислотой, потом дважды насыщенным раствором карбоната натрия и один раз насыщенным раствором хлорида

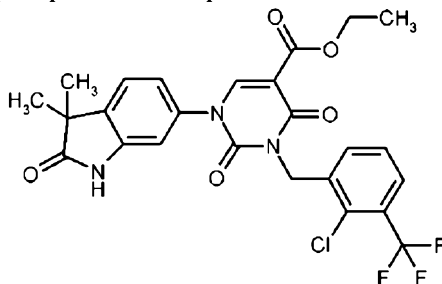
натрия, высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток смешали с 100 мл метилтрибутилового эфира и оставили на ночь. Образовавшееся твердое вещество отфильтровали и отбросили. Фильтрат сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток поместили в небольшое количество дихлорметана и очистили с помощью флеш-хроматографии (элюент циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:2). Получили 7.81 г (59% теор. выхода, 92%-ной чистоты согласно ЯМР) названного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 4):  $R_t = 2.49$  мин;  $m/z = 540$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (t, 3H), 1.54 - 1.61 (m, 2H), 1.69 - 1.81 (m, 2H), 2.35 - 2.49 (m, 1H), 2.51 - 2.66 (m, 1H), 3.05 - 3.21 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.39 - 3.54 (m, 1H), 4.28 (q, 2H), 6.54 - 6.67 (m, 1H), 6.80 (br.s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.26 (s, 1H).

Специфический оптический угол поворота плоскости поляризации:  $\alpha_D^{20} = +131.7^\circ$ , (хлороформ, c = 0.405 г/100 мл).

Пример 68. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

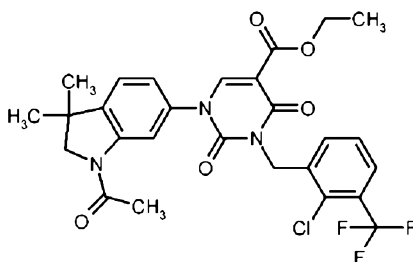


К раствору 629 мг (1.83 ммоль) этил-1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 65А в 10 мл ДМФ добавили 551 мг (2.02 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола, 506 мг (3.66 ммоль) карбоната калия, а также 30 мг (0.18 ммоль) иодида калия и перемешивали смесь в течение 1.5 ч при 60°C. Для переработки реакционную смесь смешали с водой, откачали образовавшийся осадок и повторно промыли водой. Полученный таким образом исходный продукт очистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 98:2). Получили 371 мг (88%-ной чистоты, 33 % теор. выхода) необходимого соединения.

ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 536$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 6H), 4.19 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.04 - 7.07 (m, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

Пример 69. Этил-1-(1-ацетил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

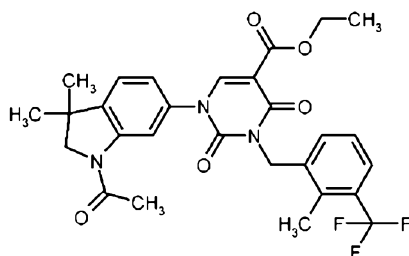


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 2 ч. Из 200 мг (0.53 ммоль) этил-1-(1-ацетил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 66А и 162 мг (0.59 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 228 мг (71% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.18$  мин;  $m/z = 564$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).

Пример 70. Этил-1-(1-ацетил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

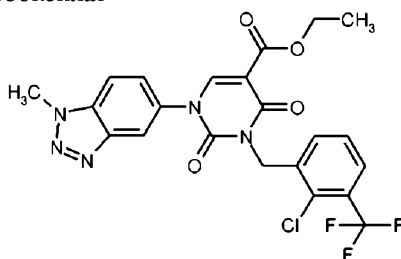




Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 2 ч. Из 200 мг (0.53 ммоль) этил-1-(1-ацетил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 66А и 149 мг (0.59 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 253 мг (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.22$  мин;  $m/z = 544$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.39 (s, 1H).

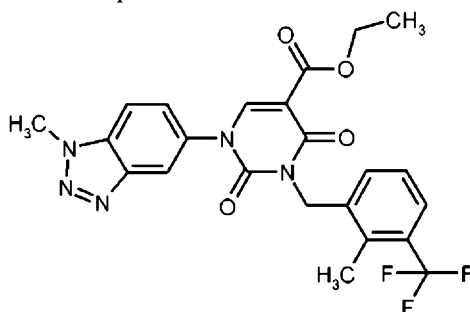
Пример 71. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



162 мг (0.51 ммоль) этил-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 74А поместили в 6.5 мл ДМФ. Добавили 155 мг (0.56 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензол, 142 мг (1.03 ммоль) карбоната калия и 9 мг (52 мкмоль) иодида калия и перемешивали реакционную смесь с течением 5 ч при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь смешали с водой. Осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством воды и метилтрIBUTИЛОВЫМ эфиром и высушили в сушильном шкафу при температуре 50°C. Получили 149 мг (95%-ной чистоты, 54% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.03$  мин;  $m/z = 508$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).

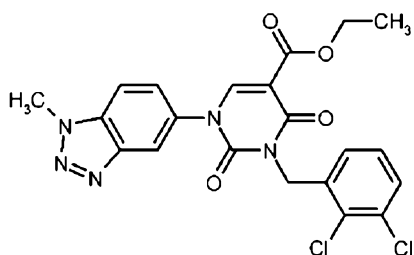
Пример 72. Этил-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 71. Из 162 мг (0.51 ммоль) этил-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 74А и 143 мг (0.56 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 152 мг (59% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 488$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.47 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 4.20 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.32-8.34 (m, 1H), 8.58 (s, 1H).

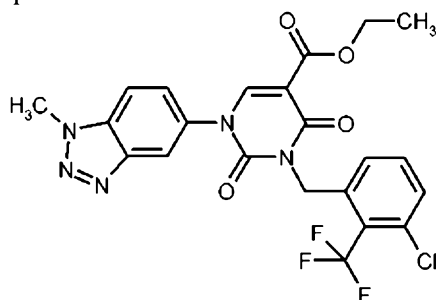
Пример 73. Этил-3-(2,3-дихлорбензил)-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 71. Из 162 мг (0.51 ммоль) этил-1-(1-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 74А и 136 мг (0.56 ммоль) 2,3-дихлорбензилбромида получили 188 мг (74% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.99$  мин;  $m/z = 474$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

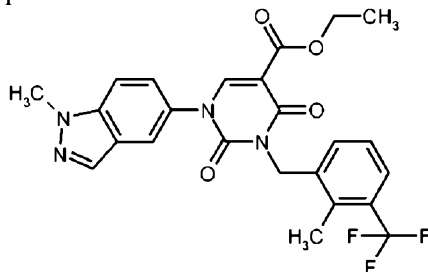
Пример 74. Этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



162 мг (0.51 ммоль) этил-1-(1-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 74А поместили в ДМФ (6 мл), добавили 238 мг (65%-ной чистоты, 0.56 ммоль) 1-(бромметил)-3-хлор-2-(трифторметил)бензола, 142 мг (1.03 ммоль) карбоната калия и 8 мг (0.05 ммоль) иодида калия. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток смешали с циклогексаном/этиловым эфиром уксусной кислоты, откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, и высушили в вакууме при температуре. Получили 115 мг (43% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 508$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.23 (br.s, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 - 8.33 (m, 1H), 8.62 (s, 1H).

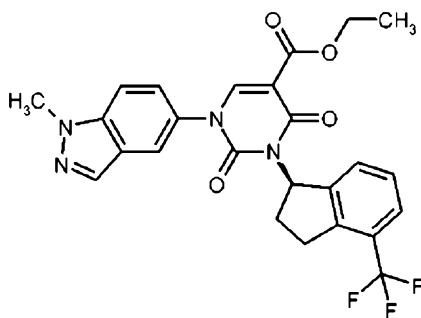
Пример 75. Этил-1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило 2 ч. Из 200 мг (0.63 ммоль) этил-1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 75А и 177 мг (0.70 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 254 мг (80% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 487$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

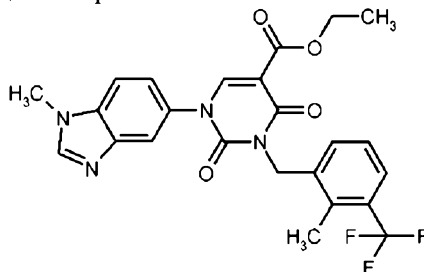
Пример 76. Этил-1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



Раствор 200 мг (0.63 ммоль) этил-1-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 75А и 500 мг (1.90 ммоль) трифенилфосфина поместили в атмосферу аргона в ТГФ/ДМФ 1:1 (8.4 мл) и охладили до  $-30^{\circ}\text{C}$ . Добавили по каплям 257 мкл (1.27 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата и раствор 154 мг (0.76 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 14А примерно в 1 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Для переработки реакцию смесь охладили до  $-40^{\circ}\text{C}$ , смешали с 1М соляной кислоты, нагрели до комнатной температуры и экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу по очереди дважды промыли 1М соляной кислоты и один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8). Получили 142 мг (43% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 499$  ( $M+H$ ) $^{+}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.40 - 2.52 (m, 1H), 2.53 - 2.61 (m, 1H, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.08 - 3.19 (m, 1H), 3.45 - 3.58 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 6.61 - 6.77 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 3H, частично скрыт сигналом  $\text{CDCl}_3$ ), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). Специфический оптический угол поворота плоскости поляризации:  $\alpha_D^{20} = +146.6^{\circ}$ , (хлороформ,  $c = 0.405$  г/100 мл).

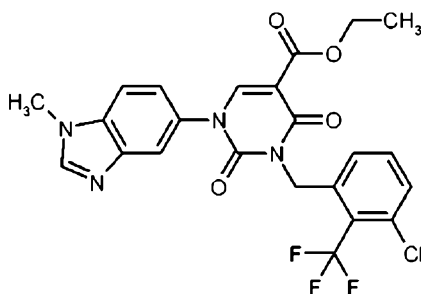
Пример 77. Этил-1-(1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



1.00 г (3.18 ммоль) этил-1-(1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 76А поместили в ДМФ (8 мл), добавили 886 мг (3.50 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола, 879 мг (6.36 ммоль) карбоната калия и 53 мг (0.32 ммоль) иодида калия. Затем реакцию смесь перемешивали в течение 5 ч при  $60^{\circ}\text{C}$ . Смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой, откачали выпавший осадок, промыли водой, а также этанолом/метилтрIBUTИЛОВЫМ эфиром и высушили в вакууме при  $50^{\circ}\text{C}$ . Получили 1.06 г (68% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.93$  мин;  $m/z = 487$  ( $M+H$ ) $^{+}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.32 - 7.46 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

Пример 78. Этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

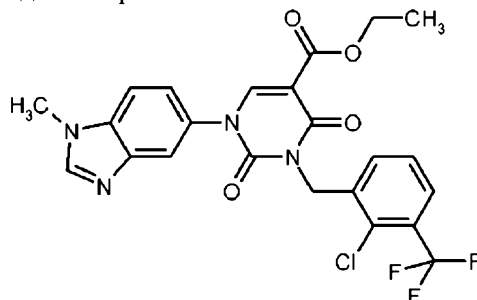


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 77. Из 200 мг (0.63 ммоль) этил-1-(1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 76А и 295 мг (65%-ной чистоты, 0.70 ммоль) 1-(бромметил)-3-хлор-2-

(трифторметил)бензола получили 82 мг (26% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.97$  мин;  $m/z = 507$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

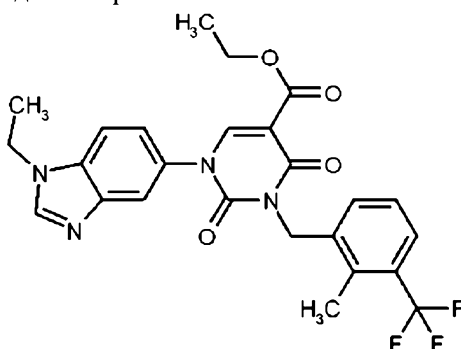
Пример 79. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 77. Из 200 мг (0.63 ммоль) этил-1-(1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 76А и 191 мг (0.70 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола после дополнительной очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8) получили 153 мг (47% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.97$  мин;  $m/z = 507$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

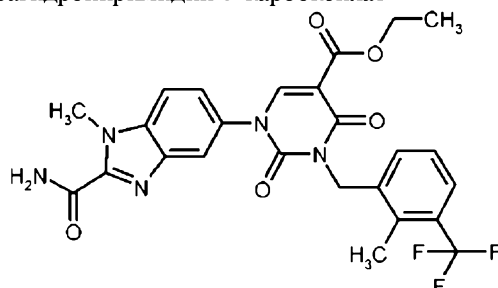
Пример 80. Этил-1-(1-этил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



122.5 мг (0.37 ммоль) этил-1-(1-этил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 46А и 103 мг (0.41 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола поместили в ДМФ (4 мл) и смешали с 103 мг (0.74 ммоль) карбоната калия, а также 6 мг (0.04 ммоль) иодида калия. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C, затем довели до комнатной температуры и смешали с водой. Твердое вещество, выпавшее в осадок, откачали, промыли водой и метилтрибутиловым эфиром и высушивали в вакууме при температуре 50°C в течение ночи. Получили 38 мг (19% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.97$  мин;  $m/z = 501$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.33 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.31-7.46 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

Пример 81. Этил-1-(2-карбамоил-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

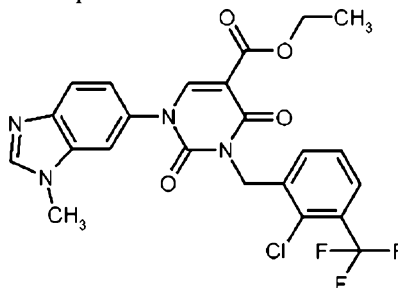


158 мг (0.44 ммоль) этил-1-(2-карбамоил-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-

тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 81А поместили в ДМФ (3 мл) и добавили 123 мг (0.48 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола, 122 мг (0.88 ммоль) карбоната калия и 7 мг (0.04 ммоль) иодида калия. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Охлажденную смесь смешали с водой, отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, и промыли водой. Фильтрат дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток объединили с ранее изолированным твердым веществом и очистили с помощью препаративной хроматографии (метод 8). Получили 131 мг (54% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.98$  мин;  $m/z = 530$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.47 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 4.16 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.53 - 7.63 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (br.s, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 8.32 (br. s, 1H), 8.50 (s, 1H).

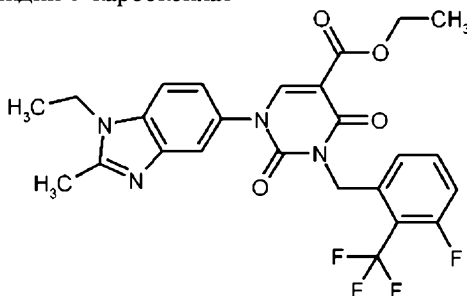
Пример 82. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1H-бензимидазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 80. Время реакции составило 1 ч. Из 150 мг (0.47 ммоль) этил-1-(1-метил-1H-бензимидазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 82А и 143 мг (0.52 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола после дополнительной очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанола 98:2) получили 110 мг (44% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.92$  мин;  $m/z = 507$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

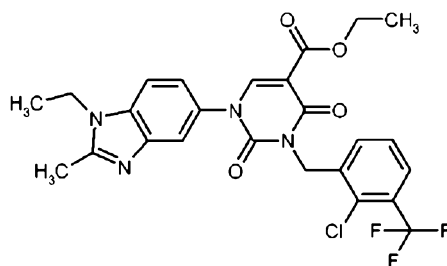
Пример 83. Этил-1-(1-этил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1-этил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 117А поместили в ДМФ (7 мл) и смешали с 165 мг (0.64 ммоль) 1-(бромметил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензола, 161 мг (1.17 ммоль) карбоната калия и 10 мг (0.06 ммоль) иодида калия. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Охлажденную смесь смешали с водой, отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, и промыли водой. Твердое вещество растворили в дихлорметане и очистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 30/1). Получили 153 мг (50% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.85$  мин;  $m/z = 519$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.28 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 8.44 - 8.50 (m, 1H).

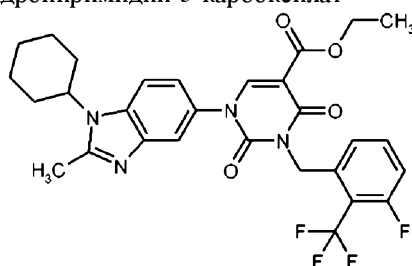
Пример 84. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-этил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 83. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1-этил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 117А и 175 мг (0.63 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 114 мг (36% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.89$  мин;  $m/z = 535$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.27 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

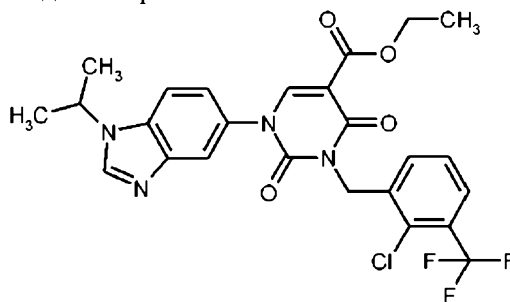
Пример 85. Этил-1-(1-циклогексил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 83. Из 200 мг (0.50 ммоль) этил-1-(1-циклогексил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 118А и 142 мг (0.55 ммоль) 1-(бромметил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензола получили 90 мг (30% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.05$  мин;  $m/z = 573$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.34 - 1.57 (m, 3H), 1.67 - 1.75 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 4H), 2.10 - 2.23 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.26 - 4.37 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

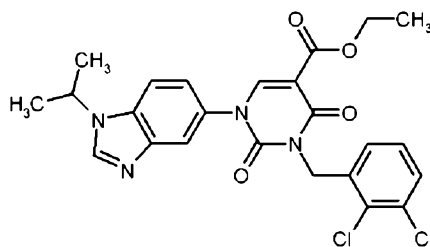
Пример 86. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-изопропил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 83. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1-изопропил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 51А и 175 мг (0.64 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола после очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанола 50:1) получили 64 мг (19% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.05$  мин;  $m/z = 535$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 4.19 (q, 2H), 4.82 (spt, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

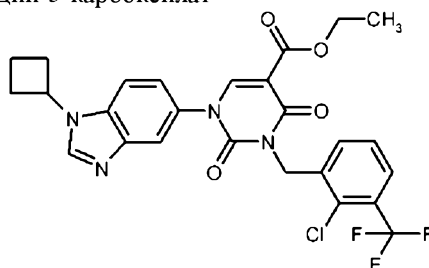
Пример 87. Этил-3-(2,3-дихлорбензил)-1-(1-изопропил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 83. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1-изопропил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 51А и 154 мг (0.64 ммоль) 1-(бромметил)-2,3-дихлорбензола после очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанола 50:1) получили 83 мг (28% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 501$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 4.19 (q, 2H), 4.82 (spt, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.49 (s, 2H).

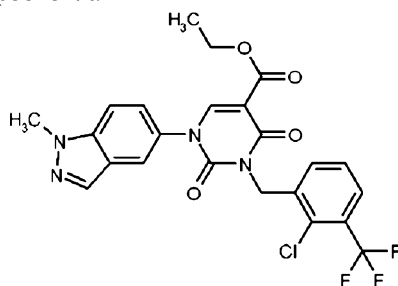
Пример 88. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-циклобутил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 83 с использованием 200 мг (0.56 ммоль) этил-1-(1-циклобутил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 41А и 169 мг (0.62 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола. Для переработки реакционную смесь смешали с водой, откачали осадок, промыли водой, а также метилтретибутиловым эфиром и высушили в вакууме при 50°C в течение ночи. Твердое вещество очистили с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол, 70:1). Фракции, содержащие вещество, сгустили, остаток размешали в этаноле, отфильтровали, промыли этанолом и высушили в высоком вакууме. Получили 141 мг (42% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 547$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.86 - 1.96 (m, 2H), 2.56 (s, 4H, частично скрыт сигналом ДМСО), 4.20 (q, 2H), 5.04 (quin, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.50 (s, 3H), 8.55 (s, 1H).

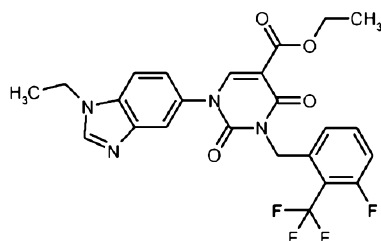
Пример 89. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 80. Из 200 мг (0.63 ммоль) этил-1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 75А и 191 мг (0.70 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 228 мг (67% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 507$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

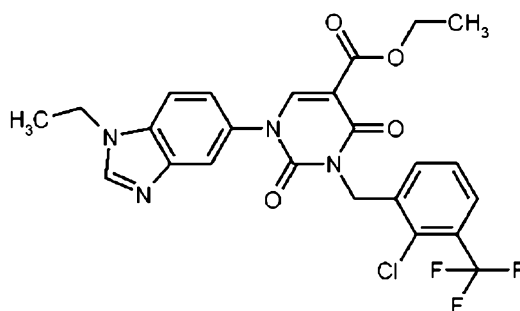
Пример 90. Этил-1-(1-этил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Из 122.5 мг (0.37 ммоль) этил-1-(1-этил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 46А и 105 мг (0.41 ммоль) 1-(бромметил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензола получили 73 мг (35% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.92$  мин;  $m/z = 505$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.33 (q, 2H), 5.21 (br. s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 2H), 7.67 (q, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

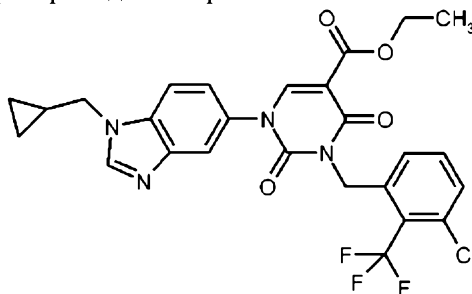
Пример 91. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-этил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 80. Из 122.5 мг (0.37 ммоль) этил-1-(1-этил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 46А и 112 мг (0.41 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола после дополнительной очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанола 30:1) получили 52 мг (27% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.01$  мин;  $m/z = 521$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

Пример 92. Этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-[1-(циклопропилметил)-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



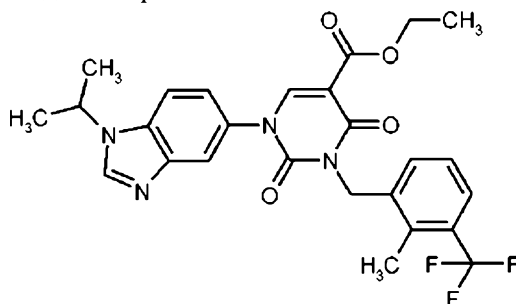
200 мг (0.56 ммоль) этил-1-[1-(циклопропилметил)-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 56А поместили в 7.1 мл ДМФ. Добавили 156 мг (1.13 ммоль) карбоната калия, 9 мг (0.05 ммоль) иодида калия и 261 мг (65%-ной чистоты, 0.62 ммоль) 1-(бромметил)-3-хлор-2-(трифторметил)бензола и нагревали смесь в течение 5 ч до 60°C. Охлажденную реакционную смесь смешали с водой, дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, промыли объединенные органические фазы насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили. Остаток смешали с этанолом, откачали выпавшее в осадок твердое вещество и высушили в высоковакуумном насосе. Получили 137 мг (44% теор. выхода) названного в заголовке соединения. Фильтрат сгустили и очистили остаток с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол 50/1). При этом смогли дополнительно изолировать 56 мг названного в заголовке соединения (общий выход 61% теор. вых.).

ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.29$  мин;  $m/z = 547$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.40 - 0.48 (m, 2H), 0.51 - 0.58 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).



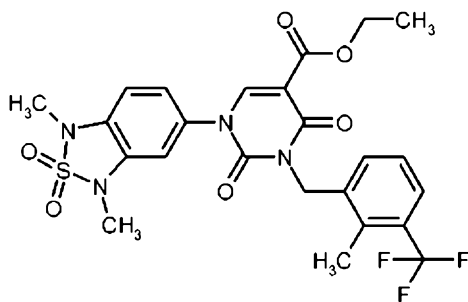
Пример 93. Этил-1-(1-изопропил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 80. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1-изопропил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 51А и 162 мг (0.64 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола после дополнительной очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол 50:1) получили 90 мг (29% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.04$  мин;  $m/z = 515$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 2.46 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.82 (spt, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.32 - 7.46 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.48 (d, 2H).

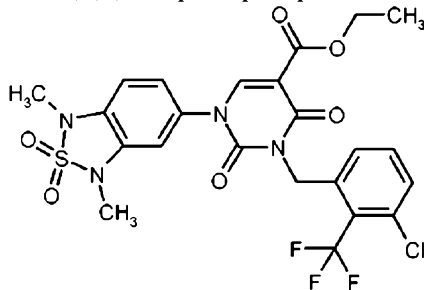
Пример 94. Этил-1-(1,3-диметил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Продолжительность реакции составила 2 ч. Из 160 мг (0.42 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 87А и 177 мг (0.46 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 195 мг (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 553$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

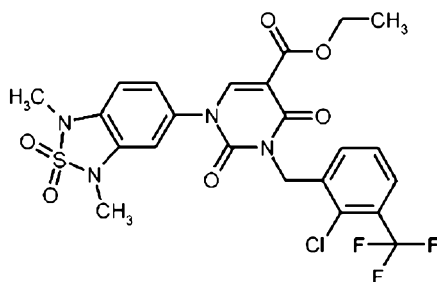
Пример 95. Этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Продолжительность реакции составила 2 ч. Из 160 мг (0.42 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 87А и 194 мг (65%-ной чистоты, 0.46 ммоль) 1-(бромметил)-3-хлор-3-(трифторметил)бензола (получение см. WO 2004/52858, стр. 149, пример 176) после дополнительной очистки с помощью флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол 250:1) получили 120 мг (50% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 573$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (br.s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

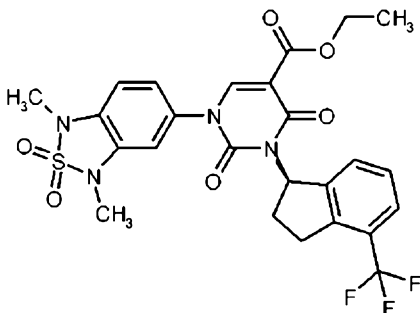
Пример 96. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Из 160 мг (0.42 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотриадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 87А и 126 мг (0.46 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола получили 167 мг (69% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 573$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.48 (s, 1H).

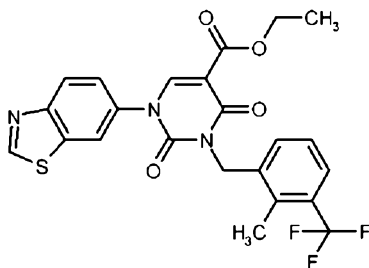
Пример 97. Этил-1-(1,3-диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотриадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 42 (метод А). Из 200 мг (0.52 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-1H-бензотриадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 87А и 127 мг (0.63 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 14А получили 149 мг (50% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.15$  мин;  $m/z = 565$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.35 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.48 (m, 1H, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 3.22 - 3.27 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.31 - 6.59 (m, 1H), 7.09 - 7.31 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.37 (s, 1H).

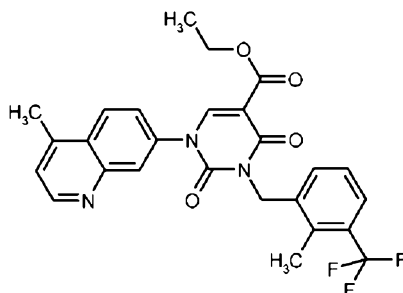
Пример 98. Этил-1-(1,3-бензотриазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 80. Из 200 мг (0.63 ммоль) этил-1-(1,3-бензотриазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 88А и 175 мг (0.69 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 204 мг (65 % теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 490$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

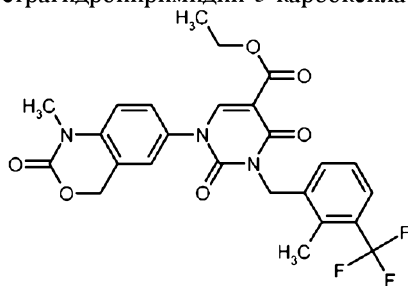
Пример 99. Этил-1-(4-метилхинолин-7-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 80. Из 200 мг (0.61 ммоль) этил-1-(4-метилхинолин-7-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 93А и 171 мг (0.67 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 230 мг (75% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.13$  мин;  $m/z = 498$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.77 - 7.81 (m, 1H), 8.22 - 8.27 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.85 (d, 1H).

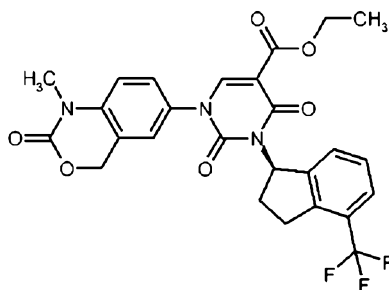
Пример 100. Этил-1-(1-метил-2-оксо-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Время реакции составило примерно 16 ч. Из 200 мг (0.57 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 92А и 161 мг (0.63 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 255 мг (85% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.07$  мин;  $m/z = 518$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.30 (s, частично скрыт сигналом воды), 4.20 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 8.44 (s, 1H).

Пример 101. Этил-1-(1-метил-2-оксо-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

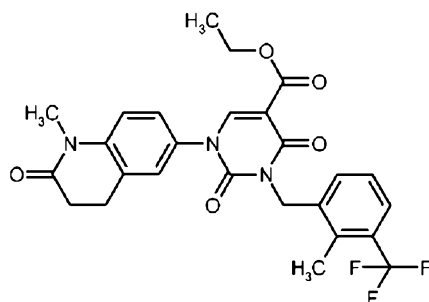


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 67. Из 200 мг (0.56 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 92А и 140 мг (0.69 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 14А получили после очистки с помощью ВЭЖХ (метод 8) 160 мг (51% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.07$  мин;  $m/z = 530$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.37 - 2.48 (m, 1H), 2.53 - 2.60 (m, 1H), 3.08 - 3.19 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.45 - 3.58 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.61 - 6.73 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (d, 3H, частично скрыт сигналом CHCl<sub>3</sub>), 7.47 (d, 1H), 8.26 - 8.30 (m, 1H).

Специфический оптический угол поворота плоскости поляризации:  $\alpha_D^{20} = +124.4^\circ$ , (хлороформ c = 0.360 г/100 мл).

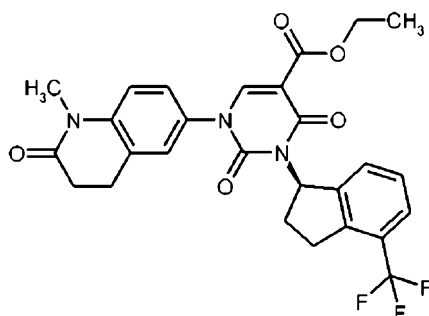
Пример 102. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 80. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 91А и 162 мг (0.64 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола получили 267 мг (89% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 516$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

Пример 103. Этил-1-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)

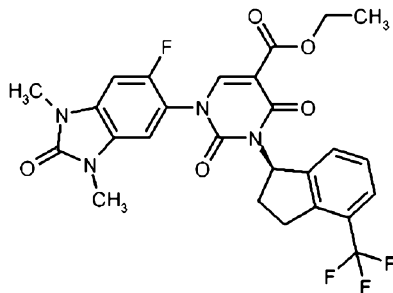


Раствор 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 91А и 475 мг (1.81 ммоль) трифенилфосфина поместили в атмосфере аргона в ТГФ/ДМФ 1:1 (7.6 мл). По каплям добавили 235 мг (1.16 ммоль) диизопротилазодикарбоксилата и затем добавили 141 мг (0.69 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 14А. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Для переработки композицию смешали с 1М соляной кислоты, разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и разделили фазы. Органическую фазу по очереди дважды промыли 1М соляной кислоты, один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8). Получили 125 мг (40% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 528$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H, частично скрыт сигналом ДМСО), 2.67 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.08-3.19 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 6.62-6.74 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 8.29 (s, 1H).

Специфический оптический угол поворота плоскости поляризации:  $\alpha_D^{20} = +128.5^\circ$ , (хлороформ с = 0.415 г/100 мл).

Пример 104. Этил-1-(6-фтор-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)

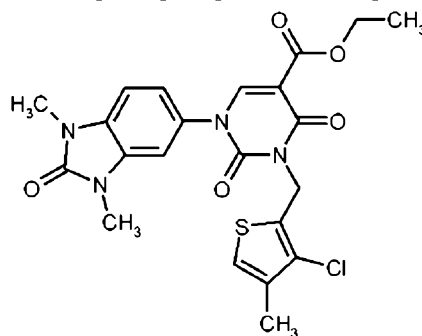


Раствор 200 мг (0.55 ммоль) этил-1-(6-фтор-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 95А и 434 мг (1.66 ммоль) три-

фенилфосфина поместили в атмосфере аргона в ТГФ/ДМФ 1:1 (7.3 мл) и охладили до  $-30^{\circ}\text{C}$ . Добавили по каплям 218 мкл (1.10 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата, затем раствор 134 мг (0.66 ммоль) (1S)-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 14А в 3 мл ТГФ. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Для переработки реакцию смесь охладили до  $0^{\circ}\text{C}$ , смешали с 5 мл 1М соляной кислоты, затем при комнатной температуре экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу по очереди дважды промыли 1М соляной кислоты, один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили. Остаток размешали с этанолом, выпавшее в осадок твердое вещество откачали и отбросили. Фильтрат сгустили в ротационном выпарном аппарате, растворили в небольшом количестве дихлорметана и очистили с помощью флеш-хроматографии (элюенты дихлорметан/метанол 120:1  $\rightarrow$  20:1). Полученное вещество высушили в высоком вакууме, затем размешали в 10 мл циклогексана/этилового эфира уксусной кислоты 1:1. Твердое вещество отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 146 мг (47% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 547$  ( $M+H$ ) $^{+}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.30 - 2.42 (m, 1H), 2.52 - 2.53 (m, 1H, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.04 - 3.15 (m, 1H), 3.22 - 3.30 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 6.37 - 6.57 (m, 1H), 7.33 - 7.50 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 8.48 (s, 1H).

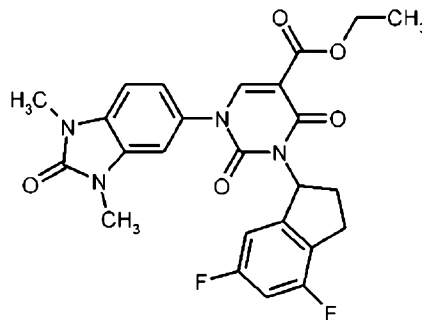
Пример 105. Этил-3-(3-хлор-4-метил-2-тиенил)метил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



45 мкл (0.23 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата по каплям добавили к раствору 33 мг (0.20 ммоль) (3-хлор-4-метил-2-тиенил)метанола из примера 96А в атмосфере аргона и 74 мг (0.28 ммоль) в 2 мл безводного ТГФ при комнатной температуре. Через 5 мин добавили 65 мг (0.18 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А и перемешивали реакцию смесь в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки добавили 3 капли 1N соляной кислоты и разделили всю реакцию смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8). Фракции, содержащие вещество, полностью сгустили в ротационном выпарном аппарате и смешали остаток с диэтиловым эфиром. Твердое вещество откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 26 мг (26% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.00$  мин;  $m/z = 489$  ( $M+H$ ) $^{+}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.30 (s, 3H, частично скрыт сигналом воды), 3.37 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.14 - 7.23 (m, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

Пример 106. Этил-3-(4,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)

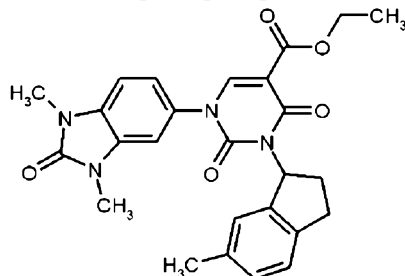


229 мкл (1.16 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата по каплям добавили к раствору 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А в атмосфере аргона при температуре  $-40^{\circ}\text{C}$  и 457 мг (1.74 ммоль) трифенилфосфина в 16 мл ТГФ п/ДМФ 1:1. Добавили 128 мг (1.16 ммоль) 4,6-дифториндан-1-ола из примера 97А. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Для переработки при охлаждении льдом добавили 5 мл 1N соляной кислоты, затем смесь перемешивали.

вали в течение 15 мин и экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу дважды промыли 1N соляной кислотой, дважды насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, затем насыщенным раствором хлорида натрия, потом высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8). Получили 178 мг (61% теор. выхода) необходимого соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.01$  мин;  $m/z = 497$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 2.84 - 2.96 (m, 1H), 3.02 - 3.16 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.25 - 6.55 (m, 1H), 6.93 - 7.08 (m, 2H), 7.13 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.45 (m, 1H), 8.33 (s, 1H).

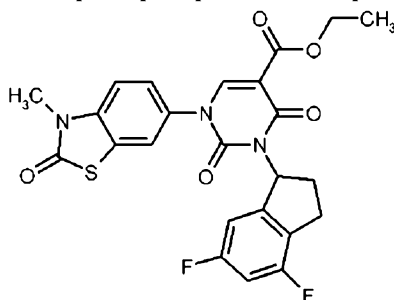
Пример 107. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-(6-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 106. Из 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2A и 112 мг (0.75 ммоль) 6-метилиндан-ола из примера 100A получили 130 мг (47% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 475$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.21 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.31 - 2.43 (m, 2H), 2.79 - 2.91 (m, 1H), 3.04 - 3.18 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.24 - 6.51 (m, 1H), 6.93 - 7.01 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.14 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.47 (m, 1H), 8.31 (s, 1H).

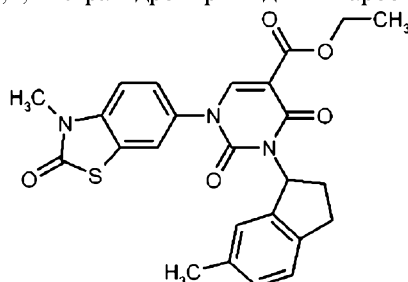
Пример 108. Этил-3-(4,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



Получение названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 103, но продолжительность реакции составила 1 ч, из 200 мг (0.57 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 31A и 127 мг (0.74 ммоль) 4,6-дифториндан-1-ола из примера 97A. Вещество очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 173 мг (57% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 500$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 2.84 - 2.96 (m, 1H), 3.00 - 3.15 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.27 - 6.52 (m, 1H), 6.93 - 7.07 (m, 2H), 7.39 - 7.65 (m, 2H), 7.76 - 7.92 (m, 1H), 8.40 (s, 1H).

Пример 109. Этил-3-(6-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)

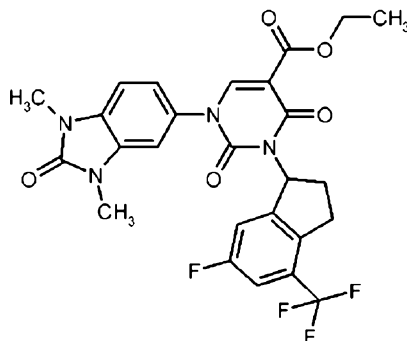


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 108. Из 200 мг (0.57 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-

тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 31А и 111 мг (0.74 ммоль) 6-метилиндан-ола из примера 100А получили 131 мг (47% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 478$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31- 2.43 (m, 2H), 2.79 - 2.91 (m, 1H), 3.01- 3.17 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.21- 6.51 (m, 1H), 6.91- 7.02 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 - 7.63 (m, 1H), 7.77 - 7.92 (m, 1H), 8.38 (s, 1H).

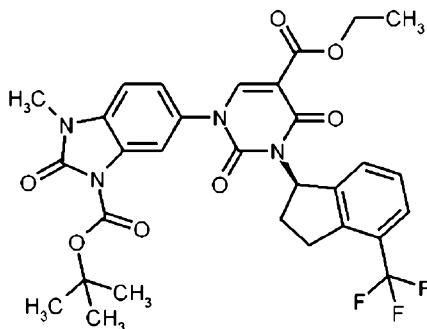
Пример 110. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[6-фтор-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 108. Из 60 мг (0.17 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2А и 50 мг (0.22 ммоль) 6-фтор-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 98А получили 68 мг (71% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 4):  $R_t = 2.38$  мин;  $m/z = 547$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.33 - 2.46 (m, 1H), 2.48 - 2.60 (m, 1H), 2.95 - 3.07 (m, 1H), 3.26 - 3.40 (m, 7H), 4.21 (q, 2H), 6.47 - 6.57 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 3H), 7.08 - 7.17 (m, 1H), 8.24 (s, 1H).

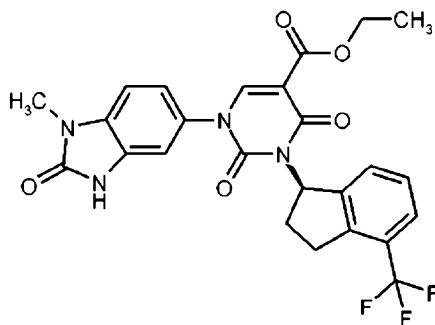
Пример 111. трет-Бутил-6-[5 -(этоксикарбонил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-карбоксилат (R-энантиомер)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 108 с первоначальным охлаждением в ледяной ванне. Из 2.50 г (5.80 ммоль) трет-бутил-6-[5-(этоксикарбонил)-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-карбоксилата из примера 101А и 1.29 г (6.39 ммоль) 4-ф(трифторметил)индан-1-ола (S-энантиомера) из примера 14А получили 2.29 г (61% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.24$  мин;  $m/z = 615$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.21 (t, 3H), 1.56 (s, 9H), 2.35 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.48 (m, 1H), 3.02 - 3.14 (m, 1H), 3.21 - 3.30 (m, 1H), 3.32 (br.s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.33 - 6.59 (m, 1H), 7.26 - 7.45 (m, 3H), 7.46 - 7.58 (m, 2H), 7.77 - 7.96 (m, 1H), 8.32 (s, 1H).

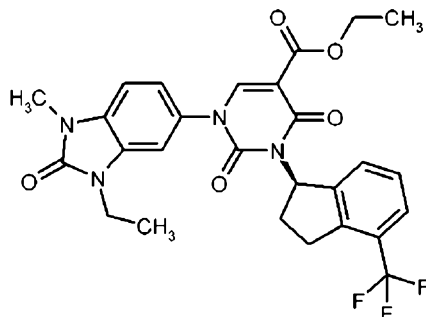
Пример 112. Этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



2.29 г (3.73 ммоль) соединения из примера 111 поместили в течение 1 ч в 50 мл дихлорметана и 50 мл трифторуксусной кислоты при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в ротационном выпарном аппарате до сухого состояния. Остаток смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты и раствором 1М карбоната натрия. Органические фазы разделили, промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток высушили в высоком вакууме. Получили 1.66 г (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.03$  мин;  $m/z = 515$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.34 - 2.55 (m, 2H), 3.01 - 3.15 (m, 1H), 3.21 - 3.33 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.46 (br. m., 1H), 7.06 - 7.23 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 11.12 (br.s, 1H).

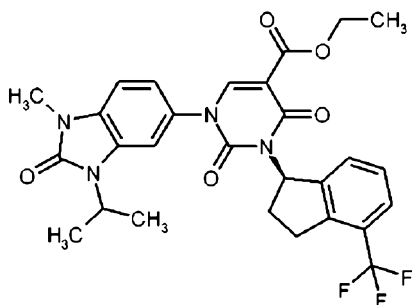
Пример 113. Этил-1-(3-этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



100 мг (0.19 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (R-энантиомер) из примера 112 поместили в ДМФ (3 мл). Добавили 36 мг (0.23 ммоль) иодэтана и 126 мг (0.38 ммоль) карбоната цезия. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Отфильтровали реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, и очистили фильтрат с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 77 мг (72% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 4):  $R_t = 2.40$  мин;  $m/z = 543$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 6H), 2.31 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.56 (m, 1H), 2.99 - 3.12 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 3.82 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 6.48 - 6.59 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.91 - 6.98 (m, 2H), 7.17 - 7.29 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H).

Пример 114. Этил-1-(3-изопропил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



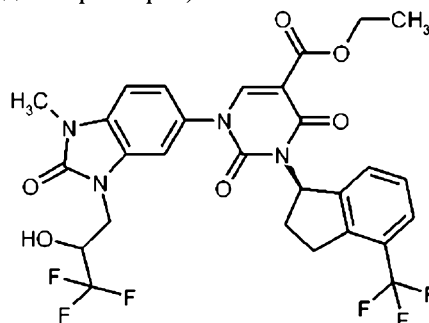
Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 113. Из 200 мг (0.30 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (R-энантиомер) из примера 112 и 79 мг (0.46 ммоль) 2-иодпропана получили 125 мг (57% теор. выхода) названного



в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.17$  мин;  $m/z = 557$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.40 - 1.44 (m, 6H), 2.31- 2.43 (m, 1H), 2.45 - 2.57 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.34 - 3.46 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.49 - 4.59 (m, 1H), 6.47 - 6.60 (m, 1H), 6.93 (s, 3H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

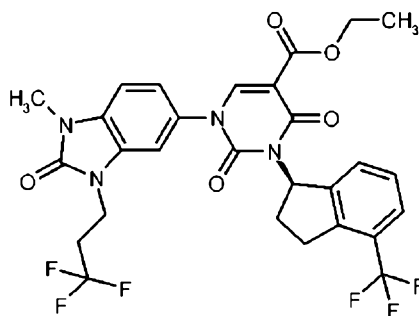
Пример 115. Этил-1-(1-метил-2-оксо-3-(3,3,3-трифто-2-гидроксипропил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (смесь диастереомеров)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 113 при продолжительности реакции 16 ч. Из 250 мг (0.48 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (R-энантиомер) из примера 112 и 112 мг (0.58 ммоль) 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-ола (рацемата) получили 186 мг (57% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 627$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.28 - 2.43 (m, 1H), 2.44 - 2.57 (m, 1H), 2.98 - 3.12 (m, 1H), 3.33 - 3.44 (m, 4H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 4.11 - 4.24 (m, 3H), 4.25 - 4.47 (m, 2H), 6.47 - 6.60 (m, 1H), 6.94 - 7.06 (m, 3H), 7.17 - 7.29 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.21 (s, 1H).

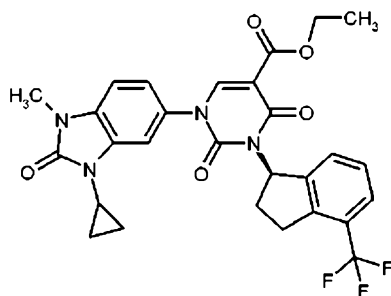
Пример 116. Этил-1-(1-метил-2-оксо-3-(3,3,3-трифторпропил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



250 мг (0.48 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (R-энантиомер) из примера 112, 317 мг (0.97 ммоль) карбоната цезия, 2 мг (12 мкмоль) иодида калия и 103 мг (0.58 ммоль) 3-бром-1,1,1-трифторпропана перемешивали в 7.5 мл ДМФ при 60°C. Так как через 16 ч превращение было недостаточным, то через 16 ч и еще раз через 40 ч дополнительно добавили по 1 экв. карбоната цезия и 3-бром-1,1,1-трифторпропана и перемешивали смесь в течение ночи при 60°C. Затем реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты и дважды промыли 1N соляной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и удалили растворитель в ротационном выпарном аппарате. Остаток размешали в метилтретбутиловом эфире и откачали образовавшееся твердое вещество. Твердое вещество соответствовало непрореагировавшему эдукту (88 мг). Фильтрат сгустили и очистили остаток с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 106 мг (35% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.19$  мин;  $m/z = 611$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.36 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.48 (m, 1H), 2.69 - 2.82 (m, 2H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 3.23 - 3.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.18 (q, 2H), 6.36 - 6.55 (m, 1H), 7.17 - 7.32 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).

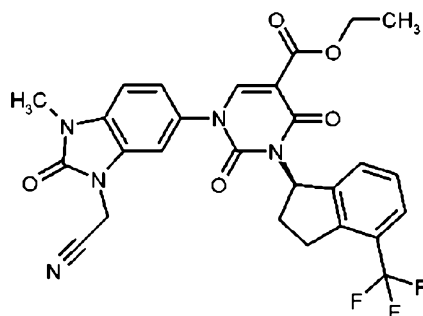
Пример 117. Этил-1-(3-циклопропил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



Смесь из 100 мг (0.19 ммоль) соединения из примера 112, 33.4 мг (0.39 ммоль) циклопропилбороновой кислоты, 24 мг (0.19 ммоль) ацетата меди(I), 41.2 мг (0.39 ммоль) карбоната натрия, 31 мкл (0.39 ммоль) пиридина размешивали в 2 мл толуола в течение 6 ч при 70°C. Затем реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты и дважды промыли 1N соляной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и удалили растворитель в ротационном выпарном аппарате. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии (метод 8). Получили 90 мг (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 555$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.92 - 1.01 (m, 2H), 1.04 - 1.11 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 2.39 - 2.51 (m, 1H), 2.53 - 2.65 (m, 1H), 2.86 (br. spt, 1H), 3.08 - 3.21 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.42 - 3.55 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.55 - 6.68 (m, 1H), 6.96 - 7.05 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.32 (s, 1H).

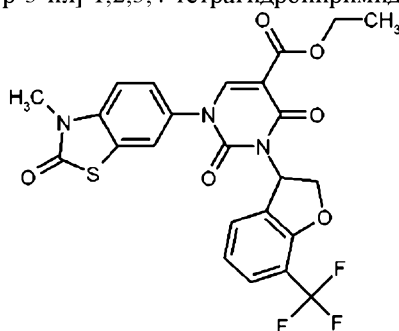
Пример 118. Этил-1-[3-(цианметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер)



200 мг (0.38 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (R-энантиомер) из примера 112 поместили в ацетонитрил (3.7 мл), добавили 93 мг (0.77 ммоль) бромацетонитрила, 161 мг (1.16 ммоль) карбоната калия. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с 3 мл 1N соляной кислоты и перемешивали в течение 10 мин. Всю смесь разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 180 мг (83% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 554$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.38 - 2.47 (m, 2H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 3.23 - 3.28 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.35 - 6.56 (m, 1H), 7.26 - 7.40 (m, 3H), 7.46 - 7.61 (m, 3H), 8.36 (s, 1H).

Пример 119. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[7-(трифторметил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)

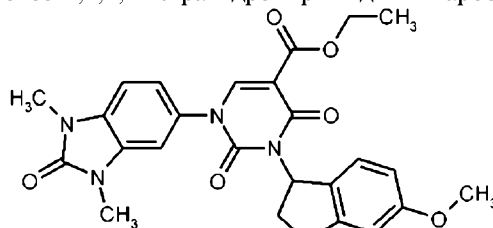


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 108. Из 71 мг (0.20 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-

тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 31А и 50 мг (0.24 ммоль) 7-(трифторметил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ола (рацемат) из примера 99А получили 35 мг (31% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 4):  $R_t = 2.35$  мин;  $m/z = 534$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.79 (t, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 8.21 (s, 1H).

Пример 120. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-(5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)

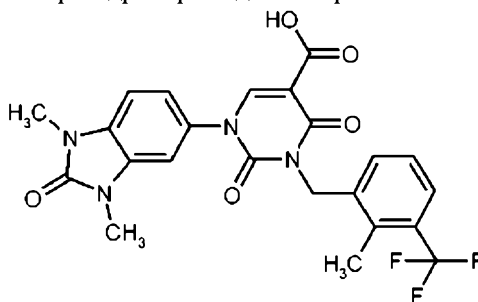


В атмосфере аргона поместили 200 мг (0.58 ммоль) соединения из примера 2А, 457 мг (1.74 ммоль) трифенилфосфина в 8 мл ДМФ и 8 мл ТГФ и охладили до -40°C. По каплям добавили 229 мкл (1.16 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата, затем 155 мг (80%-ной чистоты, 0.76 ммоль) соединения из примера 102А. Удалили охлаждающую ванну и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавили 25 мл 1N соляной кислоты и перемешивали смесь в течение 15 мин. Для переработки к реакционной смеси при охлаждении льдом добавили 5 мл 1N соляной кислоты, затем смесь перемешивали в течение 15 мин и экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу дважды промыли 1N соляной кислотой, дважды насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, затем насыщенным раствором хлорида натрия, потом высушили над сульфатом натрия и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 89 мг (30% теор. выхода) названного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.96$  мин;  $m/z = 491$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.24-2.48 (m, 2H), 2.80-2.96 (m, 1H), 3.09-3.21 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.25-6.48 (m, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.10-7.29 (m, 2H), 7.37 (br.s, 1H), 8.30 (s, 1H).

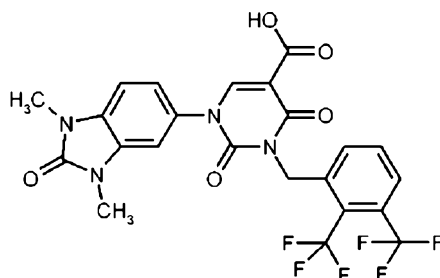
Пример 121. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



5.60 г (10.84 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 1 поместили в 78 мл ледяной уксусной кислоты и 39 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Затем смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой и откачали образовавшийся осадок. Твердое вещество по очереди промыли водой, а также метилтрIBUTИЛОВЫМ ЭФИРОМ и затем высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 5.11 г (96% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.98$  мин;  $m/z = 489$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

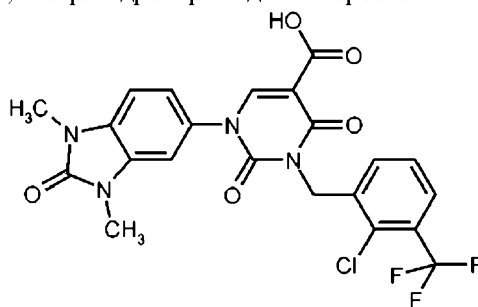
Пример 122. 3-[2,3-Бис(Трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 114 мг (0.20 ммоль) этил-3-[2,3-бис(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 8 получили 92 мг (85% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.01$  мин;  $m/z = 543$   $(M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.27 (m, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.37 - 7.40 (m, 1H), 7.73 - 7.77 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

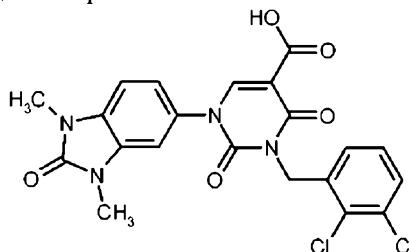
Пример 123. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 200 мг (0.37 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 2 получили 67 мг (88% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.21$  мин;  $m/z = 509$   $(M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

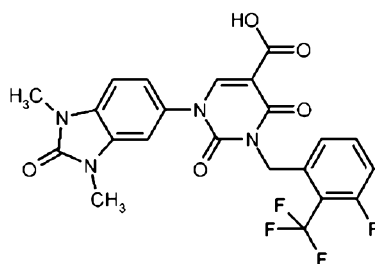
Пример 124. 3-(2,3-Дихлорбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 200 мг (0.40 ммоль) этил-3-[2,3-дихлорбензил]-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 3 получили 147 мг (78% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.00$  мин;  $m/z = 475$   $(M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 3H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

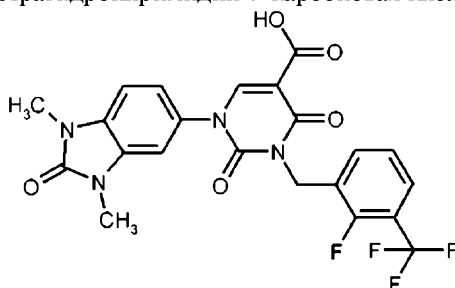
Пример 125. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 170 мг (0.33 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 5 получили 141 мг (87% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.98$  мин;  $m/z = 493$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 3H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

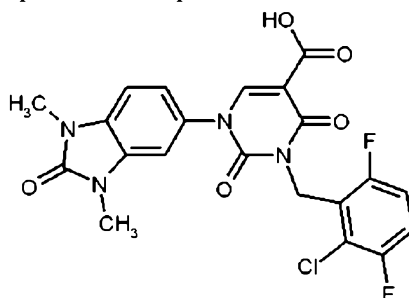
Пример 126. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 161 мг (0.31 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 4 получили 115 мг (76% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.98$  мин;  $m/z = 493$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.34 (s, 3H), 3.36 - 3.39 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.65 - 7.74 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

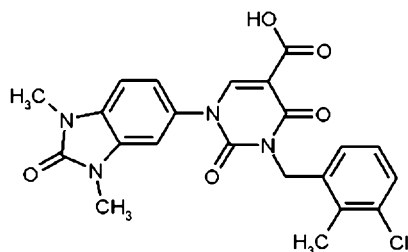
Пример 127. 3-(2-Хлор-3,6-дихлорбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 30 мин. Из 110 мг (0.22 ммоль) этил-3-(2-хлор-3,6-дихлорбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 6 получили 80 мг (76% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.93$  мин;  $m/z = 477$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.2-3.4 (2 s, скрыт сигналом воды), 5.24 (s, 2H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

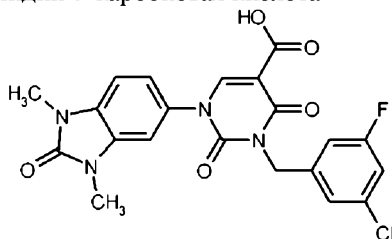
Пример 128. 3-(3-Хлор-2-метилбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 30 мин. Из 75 мг (0.16 ммоль) этил-3-(3-хлор-2-метилбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 7 получили 62 мг (87% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.96$  мин;  $m/z = 455$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.41 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.06 - 7.09 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

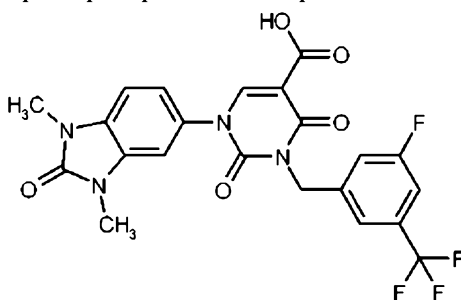
Пример 129. 3-(3-Хлор-5-фторбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Время реакции составило 45 мин. Из 244 мг (0.50 ммоль) этил-3-(3-хлор-5-фторбензил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 9 получили 198 мг (85% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.98$  мин;  $m/z = 459$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.02 - 5.09 (m, 2H), 7.19 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.73 (s, 1H).

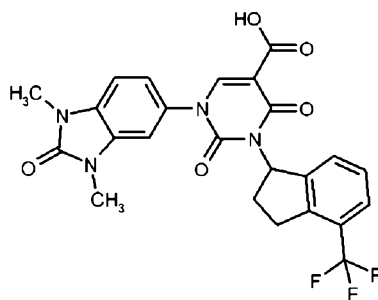
Пример 130. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Время реакции составило 45 мин. Из 268 мг (0.51 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 10 получили 215 мг (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.00$  мин;  $m/z = 493$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 12.73 (s, 1H).

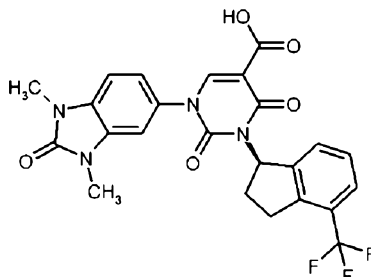
Пример 131. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



103 мг (0.19 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 11 поместили в ацетонитрил/воду 1.5:1 (2.5 мл), смешали с 36 мг (0.43 ммоль) гидрокарбонат натрия и перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Охлажденную реакционную смесь подкислили 1N соляной кислотой, дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток разделили с помощью ВЭЖХ (метод 7). Фракции, содержащие вещество, почти полностью сгустили в ротационном выпарном аппарате, твердое вещество, выпавшее при этом в осадок, отфильтровали и высушили в высоковакуумном насосе. Получили 32 мг (33% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.01$  мин;  $m/z = 501$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.39 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.48 (m, 1H, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.23 - 3.29 (m, 1H, частично скрыт сигналом воды), 3.31 (s, 3H), 3.35 - 3.38 (m, 3H), 6.36 - 6.60 (m, 1H), 7.13 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

Пример 132. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



4.20 г (7.79 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 13 размешивали с 40 мл ледяной уксусной кислоты и 20 мл концентрированной соляной кислоты в течение 1 ч при температуре обратного потока. Для переработки реакционную смесь охладили до комнатной температуры, затем разбавили 300 мл. Откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли небольшим количеством водой и высушили в высоком вакууме. Полученное таким образом твердое вещество смешали с 45 мл толуола. Сначала оно полностью растворилось, но через несколько минут образовалось кристаллическое твердое вещество. Смесь охладили до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Затем отфильтровали твердое вещество, промыли 5 мл толуола и высушили в высоком вакууме. Получили 3.17 г (81% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 501$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

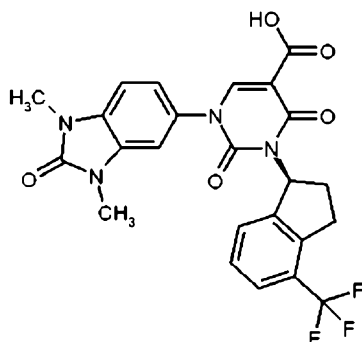
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.38 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.60 (m, 1H частично скрыт сигналом ДМСО), 3.10 (dt, 1H), 3.23 - 3.35 (m, 1H частично скрыт сигналом ДМСО), 3.31 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 6.36 - 6.60 (m, 1H), 7.12 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.42 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.72 (m, 1H), 3.11-3.25 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 6.59 - 6.71 (m, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.45 (br. S, 1H).

Во время аналогичного испытания смогли изолировать фракцию с 99%-ной чистотой. Для этой партии определяли специфический оптический угол поворота плоскости поляризации. Специфический оптический угол поворота плоскости поляризации:  $\alpha_D^{20} = +110.6^\circ$ , (метанол,  $c = 0.405$  г/100 мл).

Рентгеноструктурный анализ в комплексе с химазой подтвердил для этого энантиомера R-конфигурацию.

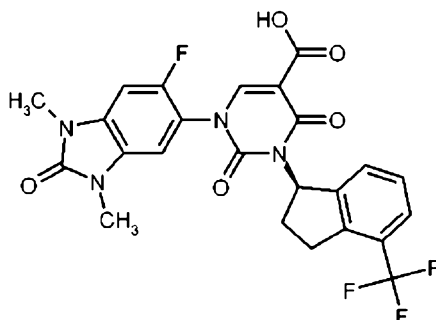
Пример 133. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1S)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (S-энантиомер)



5.10 г (9.65 ммоль) соединения из примера 12 размешивали в 50 мл ледяной уксусной кислоты и 25 мл концентрированной соляной кислоты в течение 15 мин при температуре обратного потока. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавили 5 мл ацетонитрила и частями разделили с помощью препаративной ВЭЖХ [метод 7]. Получили 4.5 г (93% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 501$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.33 - 2.46 (m, 1H), 2.58 (dtd, 1H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.50 - 6.66 (m, 1H), 6.86 (br.s, 1H), 6.95 (br. s, 2H), 7.20 - 7.33 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.38 (br.s, 1H).

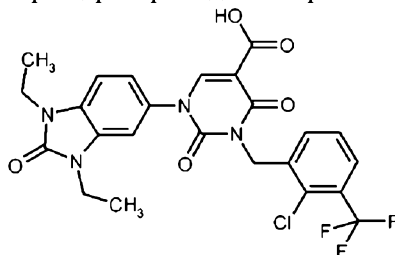
Пример 134. 1-(6-Фтор-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 45 мин. Из 120 мг (0.22 ммоль) этил-1-(6-фтор-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 104 после дополнительной очистки с помощью ВЭЖХ (метод 8) получили 92 мг (80% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 519$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.31 - 2.43 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.34 - 3.47 (m, 1H), 6.50 - 6.58 (m, 1H), 6.76 - 6.84 (m, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.31 (s, 1H).

Пример 135. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

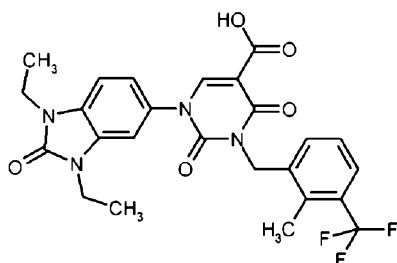


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 170 мг (0.30 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 21 получили 133 мг (82% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.20$  мин;  $m/z = 537$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 6H), 3.82 - 3.96 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.50 - 7.63 (m, 2H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

Пример 136. 1-(1,3-Диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

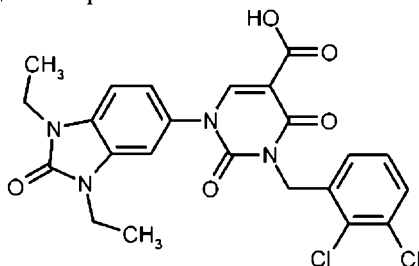




Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 170 мг (0.31 ммоль) этил-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 22 получили 144 мг (89% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 517$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.84-3.95 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.46 - 7.48 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

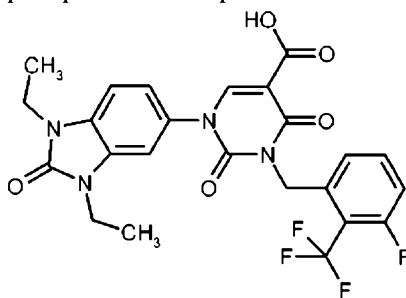
Пример 137. 3-(2,3-Дихлорбензил)-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 244 мг (0.46 ммоль) этил-3-[2,3-дихлорбензил]-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 23 получили 188 мг (81% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 503$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 6H), 3.83 - 3.95 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 7.21- 7.27 (m, 2H), 7.31- 7.37 (m, 2H), 7.45 - 7.47 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

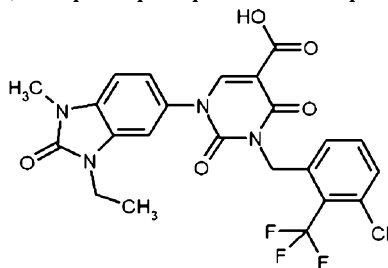
Пример 138. 1-(1,3-Диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 167 мг (0.30 ммоль) этил-1-(1,3-диэтил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 24 получили 96 мг (61% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.24$  мин;  $m/z = 521$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 6H), 3.83 - 3.96 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.31- 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 2H), 7.63 - 7.72 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

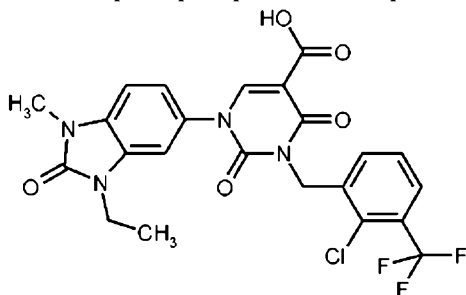
Пример 139. 3-[3-Хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(3-этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 73 мг (0.13 ммоль) этил-3-[3-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 18 получили 50 мг (69% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 523$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.88 (q, 2H), 5.21- 5.27 (m, 2H), 7.21- 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

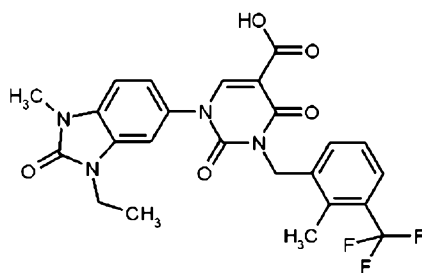
Пример 140. 3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 75 мг (0.14 ммоль) этил-3-[2-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(3-этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 19 получили 35 мг (49% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 523$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.88 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.44 - 7.47 (m, 1H), 7.51- 7.57 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

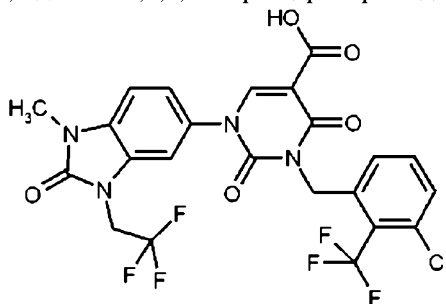
Пример 141. 1-(3-Этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 53 мг (0.10 ммоль) этил-1-(3-этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 20 получили 23 мг (46% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 503$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.87 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Пример 142. 3-[3-Хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-[1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

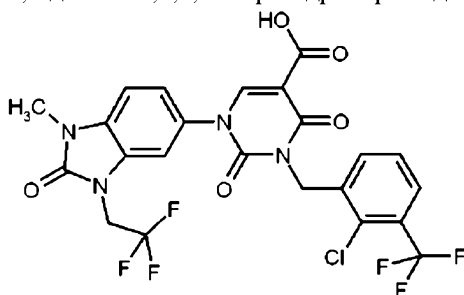


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 90 мг (0.15 ммоль) этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-[1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 25 получили 55 мг (61% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;

$m/z = 577 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.41 (s, 3H), 4.81 (q, 2H), 5.22 - 5.26 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

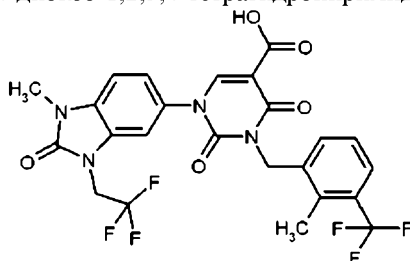
Пример 143. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-[1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 80 мг (0.13 ммоль) этил-3-[2-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-[1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 26 получили 46 мг (57% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 577 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.41 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

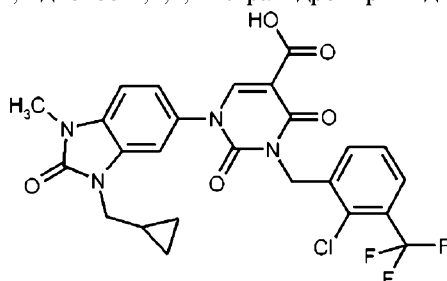
Пример 144. 1-[1-Метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 41 мг (0.07 ммоль) этил-1-[1-метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-карбоксилата из примера 27 получили 25 мг (63% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.33$  мин;  $m/z = 557 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.76 (br.s, 1H).

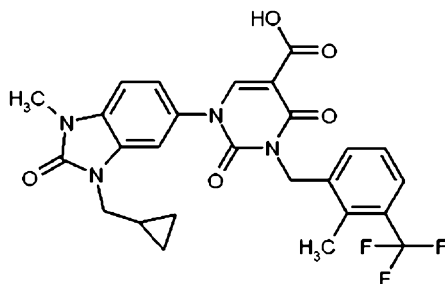
Пример 145. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-[3-(циклопропилметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121, из 65 мг (0.11 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-[3-(циклопропилметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 29. Полученное исходное вещество очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 22). Получили 23 мг (62% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 549 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.35 - 0.49 (m, 4H), 1.14-1.26 (m, 1H), 2.5 (s, скрыт сигналом ДМСО), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.50 - 7.57 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

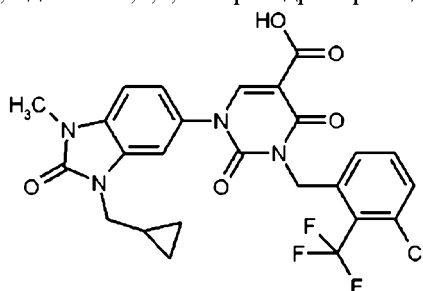
Пример 146. 1-[3-(Циклопропилметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 69 мг (0.12 ммоль) этил-1-[3-(циклопропилметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 30 после дополнительной очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10) получили 29 мг (90%-ного, 40% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 529$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H), 0.42 - 0.49 (m, 2H), 1.15 - 1.25 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.38 (s, скрыт сигналом ДМСО), 3.72 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

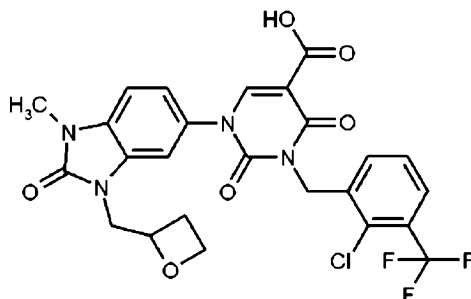
Пример 147. 3-[3-Хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-[3-(циклопропилметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 115 мг (0.23 ммоль) этил-3-[3-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-[3-(циклопропилметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 31 получили 92 мг (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.13$  мин;  $m/z = 549$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H), 0.41 - 0.49 (m, 2H), 1.15 - 1.25 (m, 1H), 3.4 (s, скрыт сигналом воды), 3.72 (d, 2H), 5.25 (br.s, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.57 - 7.68 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

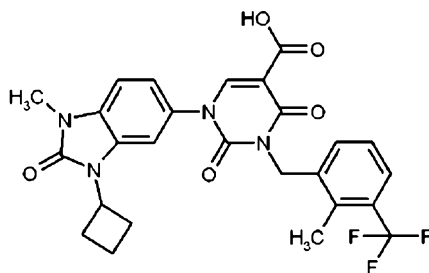
Пример 148. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-[1-метил-3-(оксетан-2-илметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 56 мг (0.09 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-[1-метил-3-(оксетан-2-илметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 32 получили 10 мг (18% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.24$  мин;  $m/z = 565$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.11 - 2.21 (m, 1H), 2.26 - 2.36 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.72 (q, 1H), 3.84 - 3.91 (m, 1H), 3.93 - 3.99 (m, 1H), 4.11 - 4.18 (m, 1H), 5.09 - 5.20 (m, 3H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

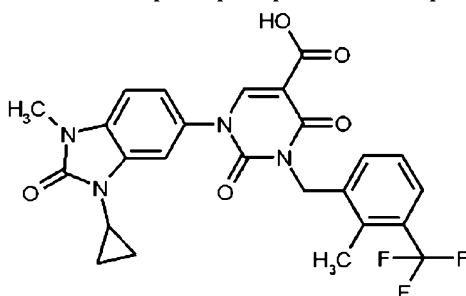
Пример 149. 1-(3-Циклобутил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 5.5 ч при температуре 60°C. Из 33 мг (0.06 ммоль) этил-1-(3-циклобутил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 33 получили 18 мг (57% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 529$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.73 - 1.90 (m, 2H), 2.21 - 2.31 (m, 2H), 2.47 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 2.75 - 2.87 (m, 2H), 3.34 (s, частично скрыт сигналом воды), 4.78 - 4.89 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.64 - 7.67 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

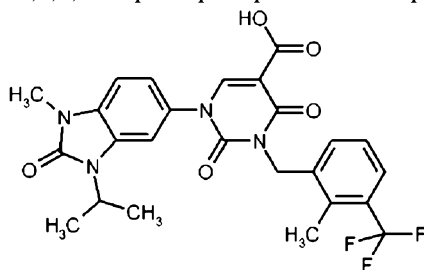
Пример 150. 1-(3-Циклопропил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 2 ч при температуре 60°C. Из 141 мг (0.26 ммоль) этил-1-(3-циклопропил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 35 получили 107 мг (80% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.07$  мин;  $m/z = 515$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.86 - 0.92 (m, 2H), 0.99 - 1.05 (m, 2H), 2.47 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 2.88 - 2.95 (m, 1H), 3.31 (s, частично скрыт сигналом воды), 5.11 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

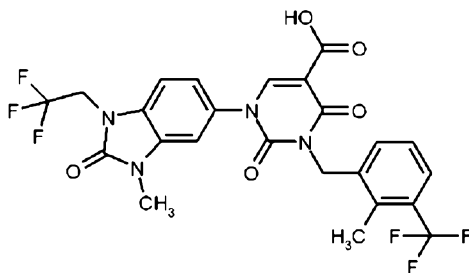
Пример 151. 1-(3-Изопропил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 5.5 ч при температуре 60°C. Из 34 мг (0.06 ммоль) этил-1-(3-изопропил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 34 получили 25 мг (76% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 517$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.44 (d, 6H), 2.47 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.35 (s, частично скрыт сигналом воды), 4.55 - 4.64 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

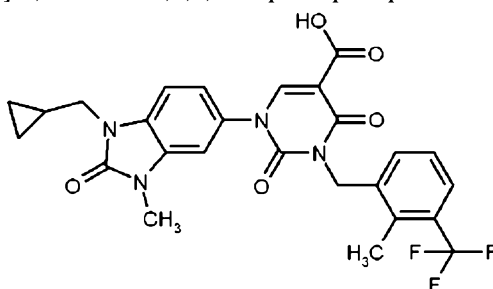
Пример 152. 1-[3-Метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 57 мг (0.09 ммоль) этил-1-[3-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 38 получили 48 мг (83% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 557$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.85 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 3H), 7.47 - 7.50 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

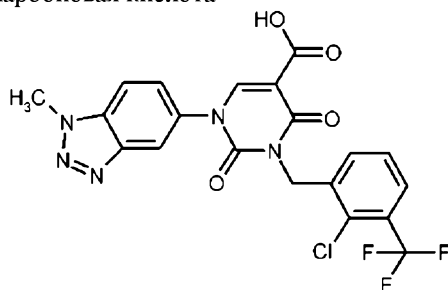
Пример 153. 1-[1-(Циклопропилметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 52 мг (0.09 ммоль) этил-1-[1-(циклопропилметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 39 после очистки с помощью ВЭЖХ (метод 8) и дополнительной тонкой очистки соединения с помощью ВЭЖХ (метод 23) получили 19 мг (37% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 529$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.36 - 0.42 (m, 2H), 0.44 - 0.50 (m, 2H), 1.15 - 1.25 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.35 (br.s, 3H, частично скрыт сигналом воды), 3.77 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 4H), 7.61 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.72 (s, 1H).

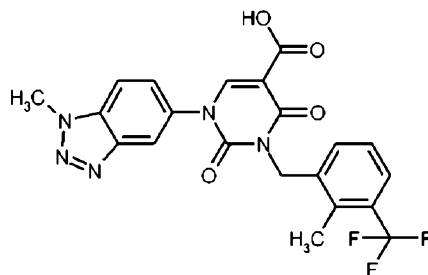
Пример 154. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 149 мг (0.29 ммоль) этил-3-[2-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 71 получили 115 мг (80% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.03$  мин;  $m/z = 480$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.37 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.79 - 7.84 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 - 8.33 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 12.76 (br.s, 1H).

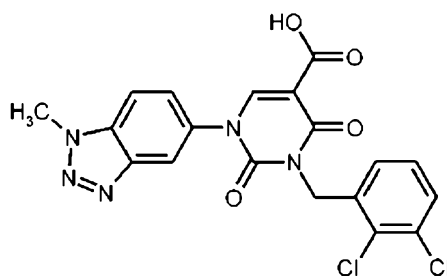
Пример 155. 1-(1-Метил-1H-бензотриазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 151 мг (0.31 ммоль) этил-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 72 получили 124 мг (86% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 460$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 4.37 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.31- 8.35 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

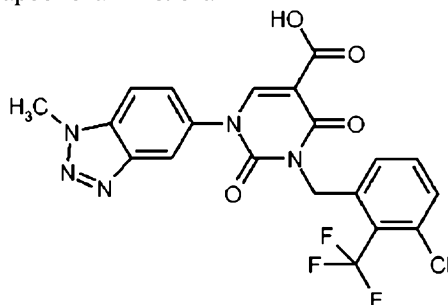
Пример 156. 3-(2,3-Дихлорбензил)-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 188 мг (0.40 ммоль) этил-3-[2,3-дихлорбензил]-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 73 получили 143 мг (80% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.00$  мин;  $m/z = 446$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.37 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 - 8.33 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

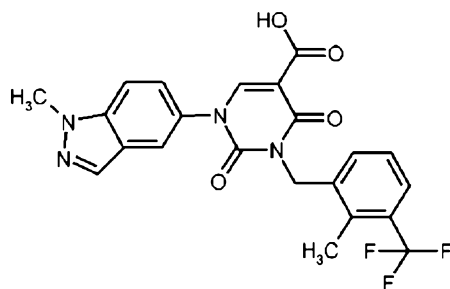
Пример 157. 3-[3-Хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 115 мг (0.31 ммоль) этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 74 получили 92 мг (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.03$  мин;  $m/z = 480$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.37 (s, 3H), 5.22 - 5.28 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.69 - 7.74 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.29 - 8.33 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

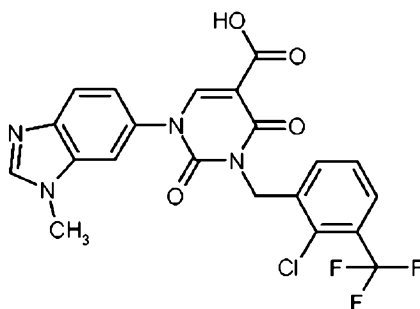
Пример 158. 1-(1-Метил-1Н-индазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 254 мг (0.52 ммоль) этил-1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 75 получили 212 мг (88% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.04$  мин;  $m/z = 459$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.41- 7.46 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 1H), 7.97 - 7.99 (m, 1H), 8.16 - 8.19 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

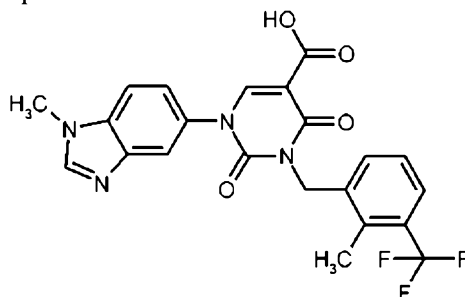
Пример 159. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1H-бензимидазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



94 мг (0.18 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1H-бензимидазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 82 перемешивали в 1.5 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты 2:1 (об./об.) в течение 30 мин при 120°C. Охлажденную реакционную смесь смешали с водой, дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния и сгустили. Остаток смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты, откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 88 мг (98% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 479$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.00 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

Пример 160. 1-(1-Метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

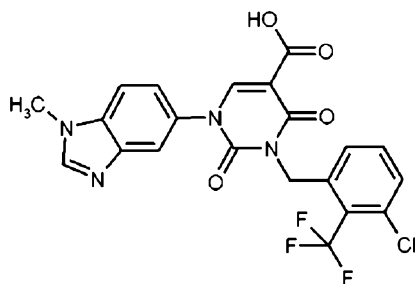


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 170 мг (0.35 ммоль) этил-1-(1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 77 получили 124 мг (77% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.90$  мин;  $m/z = 459$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.41- 7.46 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Пример 161. 3-[3-Хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

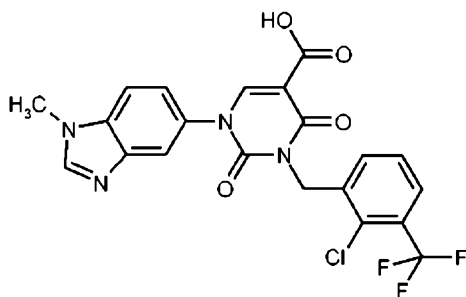




Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 82 мг (0.16 ммоль) этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 78 получили 52 мг (66% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.93$  мин;  $m/z = 479$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.89 (s, 3H), 5.25 (br.s, 2H), 7.35 - 7.46 (m, 2H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

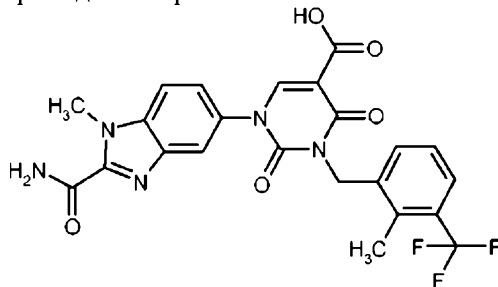
Пример 162. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 120 мг (0.16 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 79 получили 83 мг (74% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.89$  мин;  $m/z = 479$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.89 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

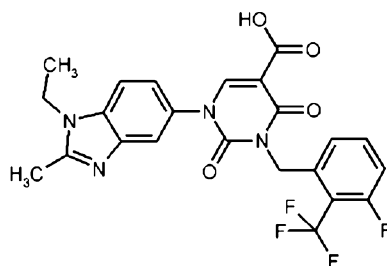
Пример 163. 1-(2-Карбамоил-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 3.5 ч при температуре 60°C. Из 116 мг (0.21 ммоль) этил-1-(2-карбамоил-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 81 получили после дополнительной очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 9) 40 мг (36% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.96$  мин;  $m/z = 502$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 4.16 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.54 - 7.58 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 1H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 8.30 - 8.35 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

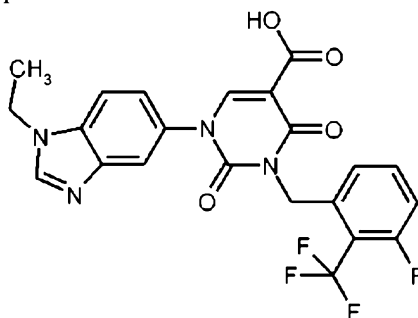
Пример 164. 1-(1-Этил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)-бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



153 мг (0.30 ммоль) этил-1-(1-этил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 83 поместили в 2.1 мл ледяной уксусной кислоты и 1.1 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Затем смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Для удаления остатков уксусной кислоты остаток смешали с метанолом/дихлорметаном, снова сгустили и высушили в вакууме. Получили 120 мг (81% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 491$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

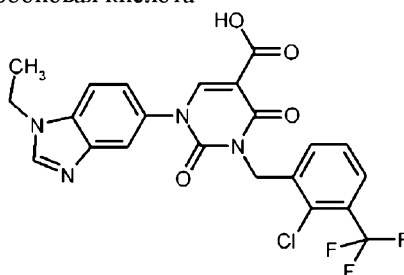
Пример 165. 1-(1-Этил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 73 мг (0.15 ммоль) этил-1-(1-этил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 90 получили 16 мг (23 % теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.89$  мин;  $m/z = 477$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.43 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

Пример 166. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-этил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



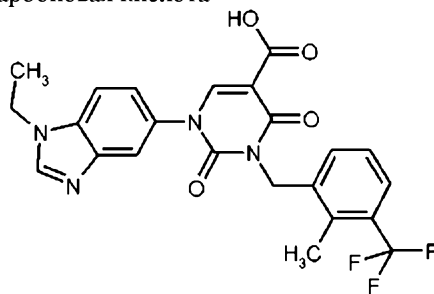
53 мг (0.10 ммоль) этил-3-(2-хлор-3-(трифторметил)бензил)-1-(1-этил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 91 поместили в 0.7 мл ледяной уксусной кислоты и 0.4 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали при 120°C в течение 1 ч.

Затем смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8). Получили 37 мг (75% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.94$  мин;  $m/z = 493$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.43 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

Пример 167. 1-(1-Этил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-

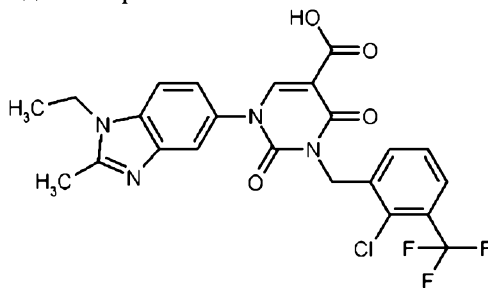
## 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 166. Из 38 мг (0.08 ммоль) этил-1-(1-этил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 80 получили 9 мг (25% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.94$  мин;  $m/z = 473$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.43 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

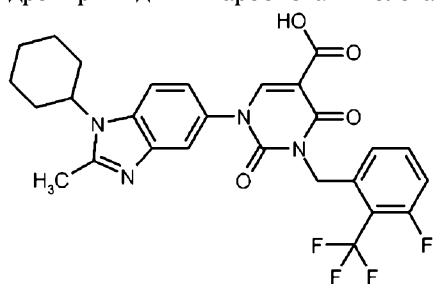
Пример 168. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-этил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 166. Из 114 мг (0.21 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-этил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 84 получили 93 мг (83% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 507$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.34 (t, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

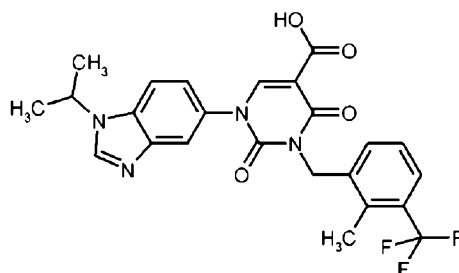
Пример 169. 1-(1-Циклогексил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 166. Из 90 мг (0.15 ммоль) этил-1-(1-циклогексил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 85 получили 74 мг (81% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.01$  мин;  $m/z = 545$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.38 - 1.57 (m, 3H), 1.67 - 1.74 (m, 1H), 1.84 - 1.94 (m, 4H), 2.12 - 2.25 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 2H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 7.92 - 8.01 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

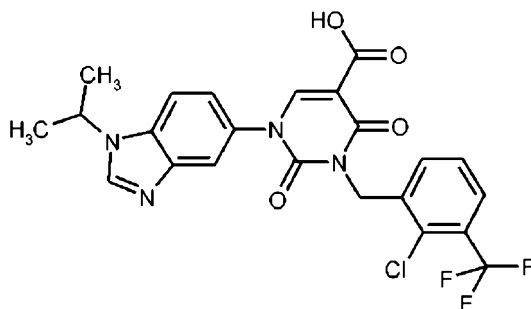
Пример 170. 1-(1-Изопропил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



91 мг (0.18 ммоль) этил-1-(1-этил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 93 поместили в 1.3 мл ледяной уксусной кислоты и 0.6 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Затем смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток смешали с метанолом, отфильтровали твердое вещество и высушили в вакууме. Фильтрат снова сгустили и высушили остаток в вакууме. Получили всего 61 мг (70% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.01$  мин;  $m/z = 487$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.56 (d, 6H), 2.47 (s, 3H), 4.78 - 4.87 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 8.48 - 8.52 (m, 2H), 12.71 (br.s, 1H).

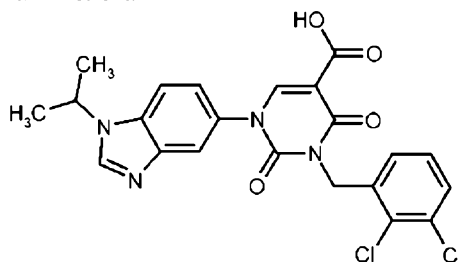
Пример 171. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-изопропил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



65 мг (0.12 ммоль) этил-3-(2-хлор-3-(трифторметил)бензил)-1-(1-изопропил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 86 поместили в 0.9 мл ледяной уксусной кислоты и 0.4 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Затем смесь, охлажденную до комнатной температуры, смешали с водой и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток смешали с метанолом, отфильтровали твердое вещество, промыли метанолом и высушили в вакууме. Фильтрат сгустили и высушили остаток в вакууме. Получили 44 мг (71% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.01$  мин;  $m/z = 507$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.55 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 4.78 - 4.87 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 2H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

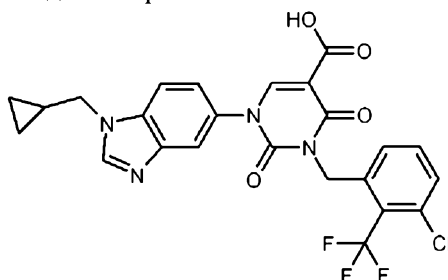
Пример 172. 3-(2,3-Дихлорбензил)-1-(1-изопропил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 171. Из 83 мг (0.17 ммоль) этил-3-[2,3-дихлорбензил]-1-(1-изопропил-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 87 получили 59 мг (72% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.99$  мин;  $m/z = 473$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.56 (d, 6H), 4.78 - 4.86 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.48 - 8.52 (m, 2H), 12.70 (br.s, 1H).

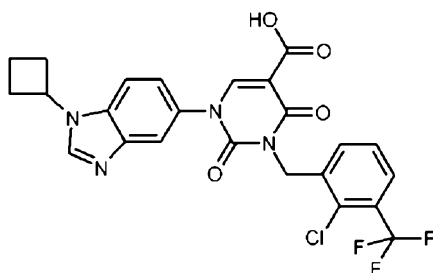
Пример 173. 3-[3-Хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-[1-(циклопропилметил)-1Н-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 171. Из 135 мг (0.24 ммоль) этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-[1-(циклопропилметил)-1Н-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 92 получили 59 мг (45% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.00$  мин;  $m/z = 519$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.41 - 0.48 (m, 2H), 0.52 - 0.58 (m, 2H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.85 - 7.89 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

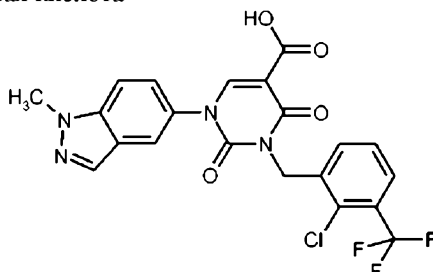
Пример 174. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-изобутил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 171. Из 153 мг (0.25 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-циклобутил-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 88 получили 90 мг (68% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 519$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.86 - 1.96 (m, 2H), 2.5 - 2.6 (m, частично скрыт сигналом ДМСО), 4.99 - 5.09 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

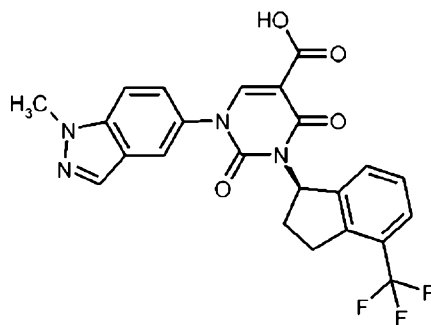
Пример 175. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 228 мг (0.45 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 89 получили 170 мг (77% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.04$  мин;  $m/z = 479$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.10 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 2H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

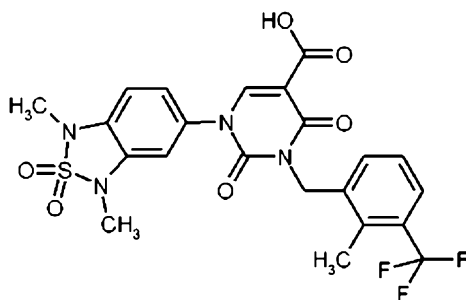
Пример 176. 1-(1-Метил-1Н-индазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 45 мин. Из 119 мг (0.24 ммоль) этил-1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 76 получили 81 мг (71% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 471$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.45 - 2.54 (m, 1H), 2.65 - 2.72 (m, 1H), 3.13 - 3.24 (m, 1H), 3.48 - 3.61 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 6.62 - 6.71 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 3H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).

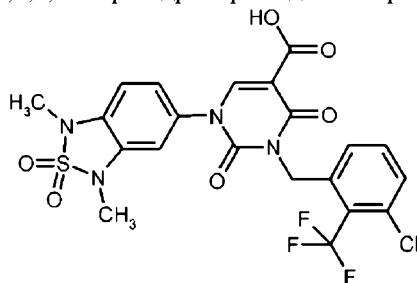
Пример 177. 1-(1,3-Диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-1H-бензотиадиазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 195 мг (0.35 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 94 получили 153 мг (79% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 525$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.30 (s, частично скрыт сигналом воды), 5.10 (s, 2H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

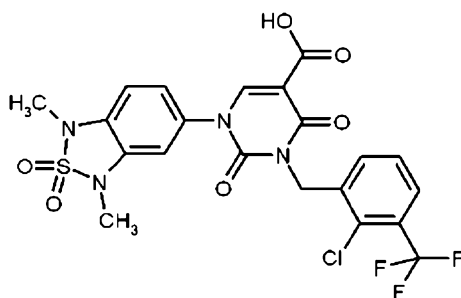
Пример 178. 3-[3-Хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 120 мг (0.21 ммоль) этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 95 получили 98 мг (85% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 545$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.27 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.30 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

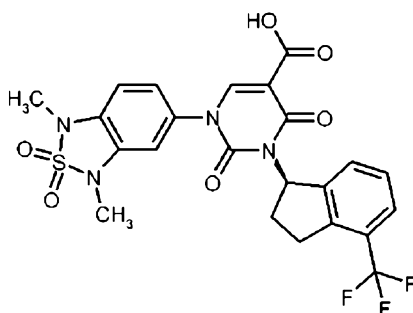
Пример 179. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 167 мг (0.29 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1,3-диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотриазин-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 96 получили 129 мг (80% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 545$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.27 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

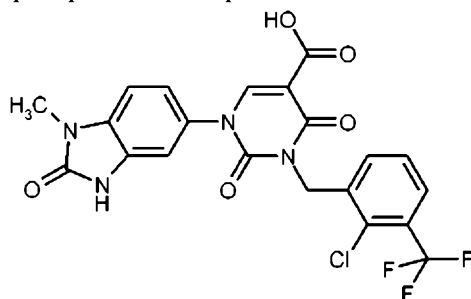
Пример 180. 1-(1,3-Диметил-2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2,1,3-бензотриазин-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 130 мг (0.23 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2,2-диоксидо-2,3-дигидро-1H-бензотриазин-5-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 97 после дополнительной очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8) получили 50 мг (40% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 4):  $R_t = 2.44$  мин;  $m/z = 537$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.32 - 2.44 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 1H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.51 - 6.60 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

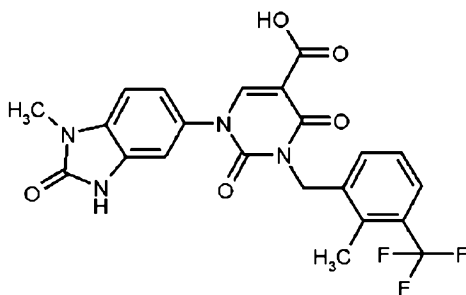
Пример 181. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 20 мг (0.04 ммоль) этил-3-[2-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 16 получили 14 мг (71% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 495$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.30 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 3H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 12.69 (br.s, 1H).

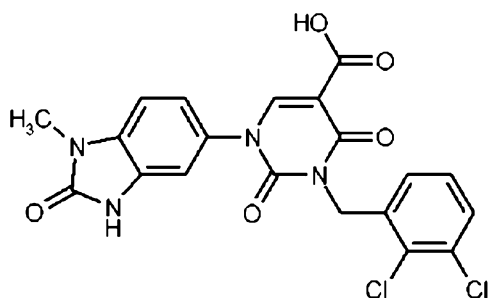
Пример 182. 1-(1-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 129 мг (0.26 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 14 получили 113 мг (93% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.94$  мин;  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.46 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 3H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

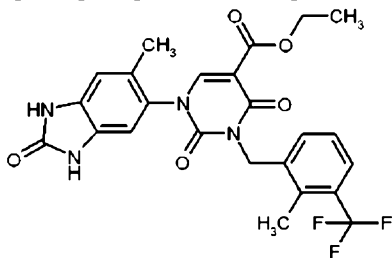
Пример 183. 3-(2,3-Дихлорбензил)-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 30 мг (0.06 ммоль) этил-3-[2,3-дихлорбензил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 15 получили 22 мг (73% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.91$  мин;  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.30 (s, частично скрыт сигналом воды), 5.12 (s, 2H), 7.20 (s, 3H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 12.69 (br.s, 1H).

Пример 184. Этил-1-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

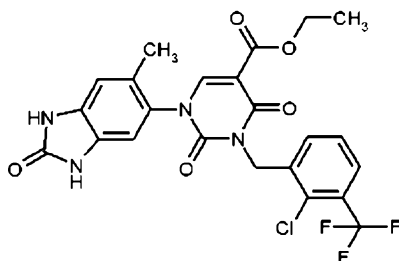


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 1. Из 200 мг (0.60 ммоль) этил-1-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 27А и 168 мг (0.66 ммоль) 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола после дополнительной перекристаллизации из этанола получили 207 мг (62% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.98$  мин;  $m/z = 503$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.08 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 185. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

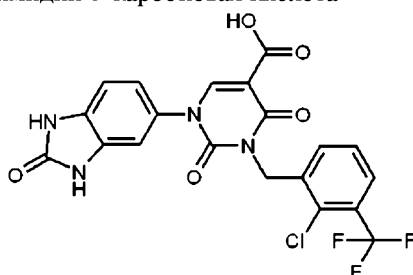




Получение названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 37. Из 200 мг (0.60 ммоль) этил-1-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 27А и 182 мг (0.66 ммоль) 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензола после дополнительной очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8) получили 178 мг (56% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.01$  мин;  $m/z = 523$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.80 (s, 2H).

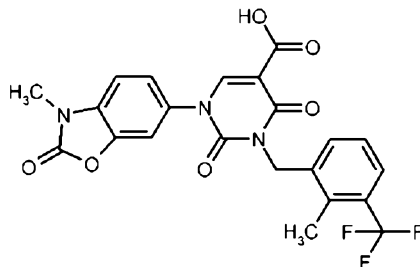
Пример 186. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 при продолжительности реакции 1 ч. Из 99 мг (0.19 ммоль) этил-3-[2-хлор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 37 получили 79 мг (85% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.89$  мин;  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.16 (s, 2H), 7.00 - 7.04 (m, 1H), 7.07 - 7.11 (m, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.87 - 10.92 (m, 2H), 12.68 (br.s, 1H).

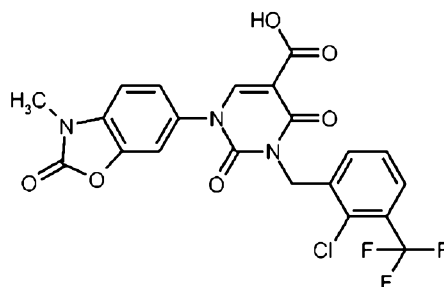
Пример 187. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензоксазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 при продолжительности реакции 1 ч. Из 280 мг (0.55 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензоксазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 40 получили 186 мг (69% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 476$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.32 - 7.47 (m, 4H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

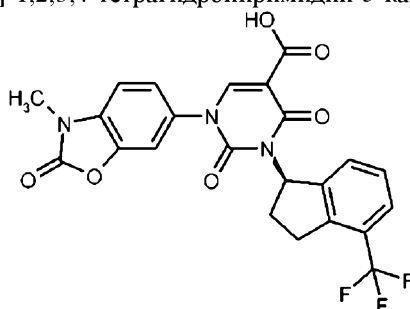
Пример 188. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 при продолжительности реакции 1 ч. Из 250 мг (0.47 ммоль) этил-3-[2-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 41 получили 220 мг (91% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.07$  мин;  $m/z = 496$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.38 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Пример 189. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



3.40 г (6.60 ммоль) соединения из примера 42 размешивали в 44 мл ледяной уксусной кислоты и 22 мл концентрированной соляной кислоты в течение 1 ч при температуре обратного потока. После легкого охлаждения (примерно 60°C) смесь полностью сгустила в вакууме. Аморфный остаток смешали с 50 мл изопропанола и нагревали в течение 15 мин обратным потоком, причем образовалось твердое вещество. Затем охладили суспензию до 10°C и потом откачали твердое вещество. Твердое вещество дважды промыли, каждый раз по 15 мл изопропанола, откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 32.53 г (79% теор. выхода) названного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 488$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 14):  $R_t = 13.3$  мин; приблизительно 99% ee.

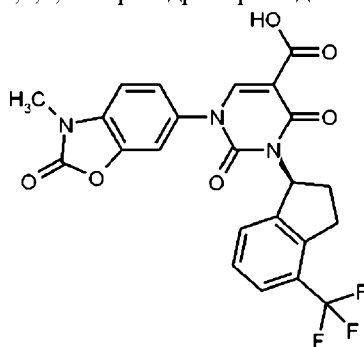
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.40 - 2.52 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.56 (m, 1H), 6.58 - 6.69 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.24 (br.s, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.39 (br. s, 1H).

Специфический угол поворота плоскости поляризации  $\alpha_D^{20} = +135.3^\circ$  (метанол,  $c = 0.43$ ).

В аналогичном опыте определили специфический угол поворота плоскости поляризации вещества в хлороформе:  $\alpha_D^{20} = +159.5^\circ$  (хлороформ,  $c = 0.395$ ).

Рентгеноструктурный анализ в комплексе с химазой подтвердил для этого энантиомера R-конфигурацию.

Пример 190. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1S)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (S-энантиомер)

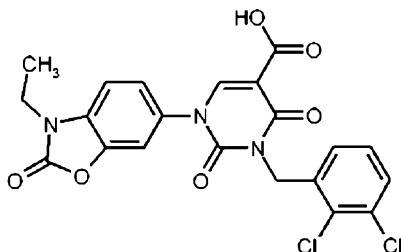


420 мг (0.80 ммоль) соединения из примера 43 нагревали обратным потоком в 7.7 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты 2:1 (об./об.) в течение 1 ч. Затем реакционную

смесь сгустили в ротационном выпарном аппарате и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 390 мг (96% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 488$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.37 - 2.53 (m, 1H), 2.66 (dtd, 1H), 3.10 - 3.26 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 6.58 - 6.71 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (br. d, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.50 - 7.59 (m, 1H), 8.55 (s, 1H). Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 14):  $R_t = 9.97$  мин, примерно 95%е. Специфический угол поворота плоскости поляризации:  $\alpha_D^{20} = -122.5^\circ$  (c = 0.5, метанол).

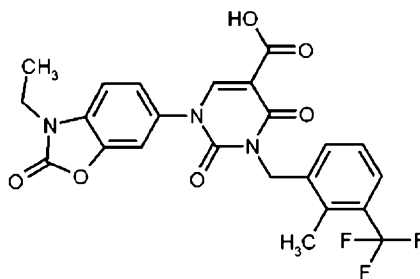
Пример 191. 3-(2,3-Дихлорбензил)-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 210 мг (0.42 ммоль) этил-3-[2,3-дихлорбензил]-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 45 получили 180 мг (89% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 476$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.62 - 7.65 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

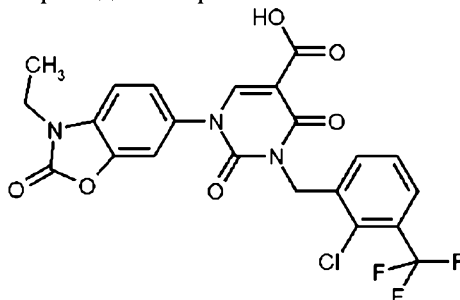
Пример 192. 1-(3-Этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 185 мг (0.36 ммоль) этил-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 44 получили 159 мг (90% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 490$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.28 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.90 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 3H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

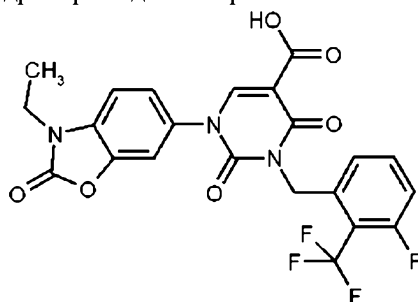
Пример 193. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 200 мг (0.37 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 46 получили 165 мг (85% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 510$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.28 (d, 3H), 3.90 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.42 - 7.56 (m, 3H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

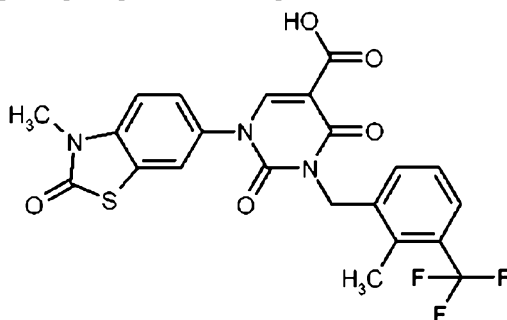
Пример 194. 1-(3-Этил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензоксазол-6-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)-бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 150 мг (0.29 ммоль) этил-1-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензоксазол-6-ил)-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 47 получили 105 мг (73% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.05$  мин;  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.38 - 7.51 (m, 3H), 7.61- 7.70 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

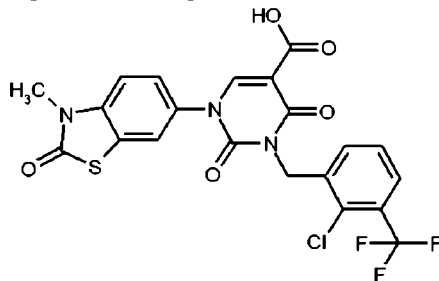
Пример 195. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензотиазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 390 мг (0.75 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензотиазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 48 получили 314 мг (81% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.33$  мин;  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

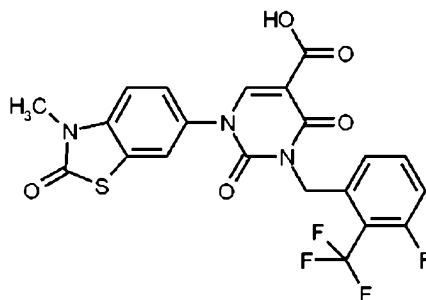
Пример 196. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 216 мг (0.40 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 49 получили 155 мг (72% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.33$  мин;  $m/z = 512$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.45 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.49 - 7.64 (m, 3H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

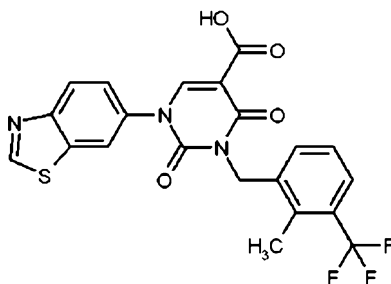
Пример 197. 3-[3-Фтор-2-(трифторметил)бензил]-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 241 мг (0.46 ммоль) этил-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 50 получили 180 мг (73% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.27$  мин;  $m/z = 496$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.45 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.37 - 7.49 (m, 2H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

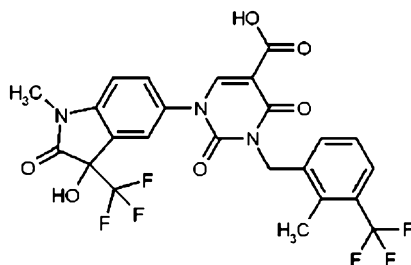
Пример 198. 1-(1,3-Бензотиазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 204 мг (0.41 ммоль) этил-1-(1,3-бензотиазол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 98 получили 160 мг (82% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.07$  мин;  $m/z = 462$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (частично скрыт сигналом ДМСО), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.39 - 8.43 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

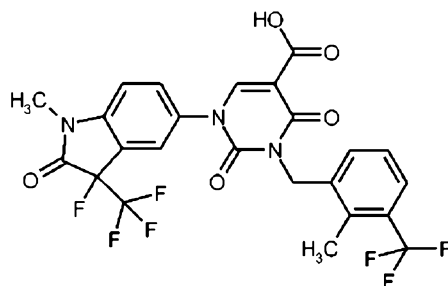
Пример 199. 1-[3-Гидрокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 20 мин. Из 74 мг (0.12 ммоль) [3-гидрокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 63 получили 37 мг (53% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.46 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

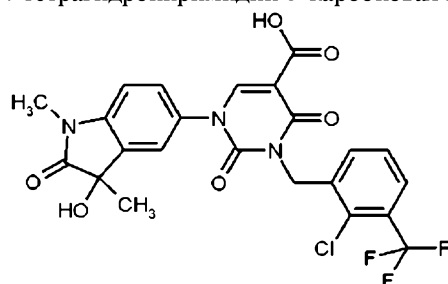
Пример 200. 1-[3-Фтор-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 85 мг (0.14 ммоль) этил-1-[3-фтор-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 64 получили 66 мг (82% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.18$  мин;  $m/z = 560$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.46 (s, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.26 (s, частично скрыт сигналом воды), 5.10 (s, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

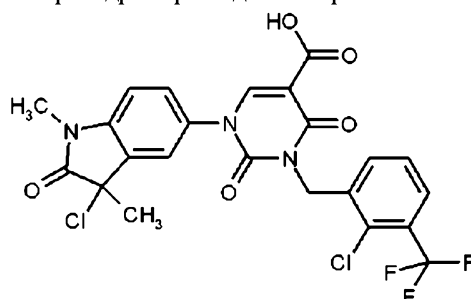
Пример 201. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота(рацемат)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 45 мин. Из 124 мг (0.22 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 62 получили 54 мг (50% теор. вых.) названного в заголовке соединения, а также 24 мг (22% теор. вых.) описанного в примере 202. Аналитические данные названного в заголовке соединения: ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.95$  мин;  $m/z = 524$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.41 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H).

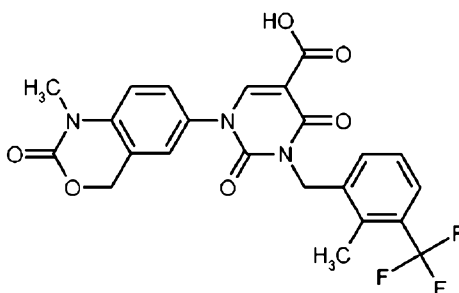
Пример 202. 1-(3-Хлор-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Названное в заголовке соединение (24 мг) изолировали во время синтеза примера 201. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 542$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.87 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.77 - 7.84 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 12.75 (br. s, 1H).

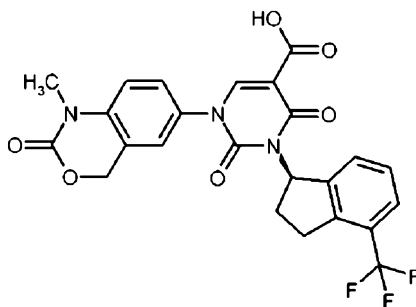
Пример 203. 3-[2-Метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 15 мин. Из 265 мг (0.51 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 100 получили после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8) 121 мг (46% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.03$  мин;  $m/z = 490$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.3 (частично скрыт сигналом воды), 5.10 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.45 - 7.48 (m, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

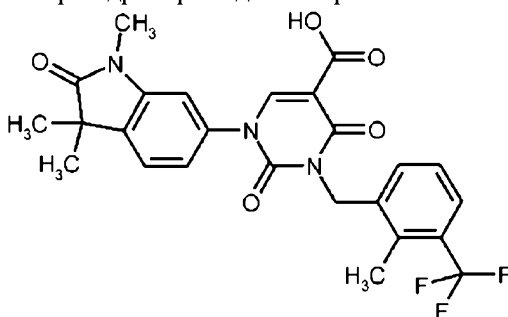
Пример 204. 1-(1-Метил-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 45 мин. Из 135 мг (0.25 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 101 получили 81 мг (59% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.04$  мин;  $m/z = 502$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.39 - 2.52 (m, 1H), 2.64 - 2.71 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.47 - 3.61 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.60 - 6.70 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 3H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.18 - 12.70 (m, 2H).

Пример 205. 3-[2-Метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

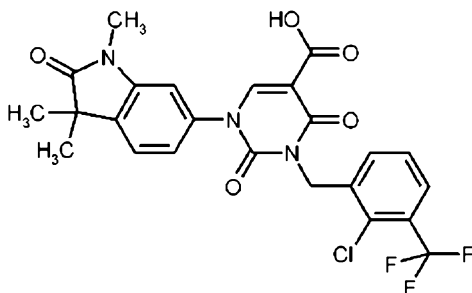


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 45 мин. Из 127 мг (0.24 ммоль) этил-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 59 получили после дополнительной очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8) 76 мг (63% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 502$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Пример 206. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-

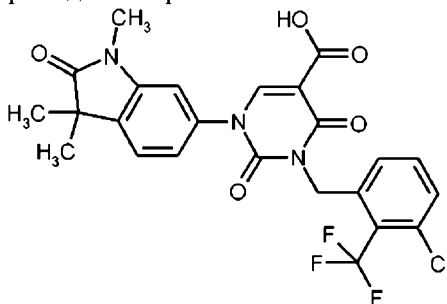
## 1H-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 2 ч, причем для переработки метилтрибутиловый эфир заменили циклогексаном. Из 125 мг (0.35 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 60 получили 134 мг (65% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

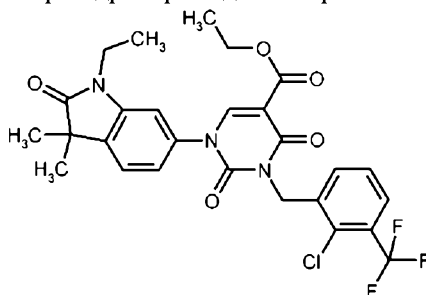
Пример 207. 3-[3-Хлор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 45 мин. Из 122 мг (0.22 ммоль) этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 61 получили 87 мг (71% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 5.24 (br.s, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Пример 208. Этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-этил-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

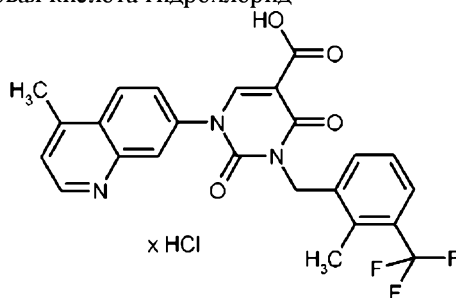


371 мг (0.69 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 68 в атмосфере аргона поместили в ТГФ (5 мл) при 0°C и смешали с 29 мг (содержание 60%, 0.72 ммоль) гидроксида натрия. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем снова охладили до 0°C. Раствор 113 мг (0.72 ммоль) иодэтана по каплям добавили в 1 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Для переработки смесь смешали с водой и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния и сгустили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 50 мг (12% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.37$  мин;  $m/z = 564$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.16 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 3H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.52 (s, 1H).



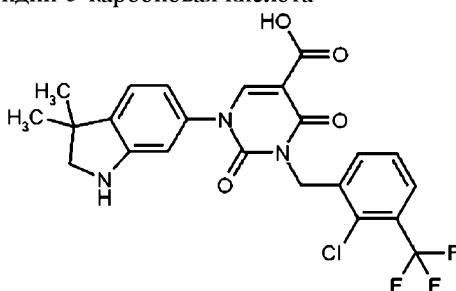
Пример 209. 1-(4-Метилхинолин-7-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота гидрохлорид



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 200 мг (0.40 ммоль) этил-1-(4-метилхинолин-7-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 99 получили 173 мг (91% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.25$  мин;  $m/z = 470$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.48 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.80 (br.s, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 8.28 - 8.36 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.93 - 8.98 (m, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

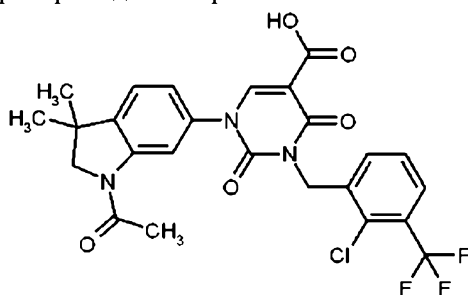
Пример 210. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



228 мг (0.40 ммоль) соединения из примера 69 размешивали в 4.4 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты 2:1 (об./об.) в течение 1 ч при температуре 120°C (температура ванны). После охлаждения до комнатной температуры смесь смешали с водой и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния и сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток смешали с метилтрибутиловым эфиром, отфильтровали образовавшееся твердое вещество, промыли небольшим количеством метилтрибутилового эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 160 мг (80% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.23$  мин;  $m/z = 494$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.25 (s, 6H), 3.25 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.88 (br.s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 12.67 (br.s, 1H).

Пример 211. 1-(1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

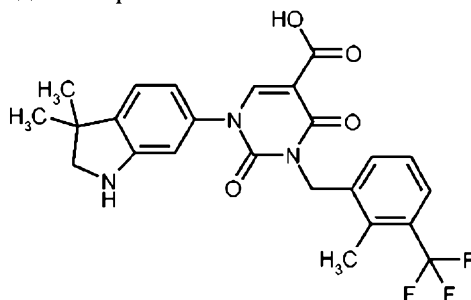


В ТГФ (1.4 мл) поместили 160 мг (0.32 ммоль) соединения из примера 210, затем добавили 90 мкл (0.65 ммоль) триэтиламина, а также 34 мкл (0.36 ммоль) ангидрида уксусной кислоты и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки реакцию смесь смешали с 1М соляной кислотой и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток смешали с метанолом, отфильтровали твердое вещество и высушили в вакууме. Получили 85 мг (47% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.13$  мин;  $m/z = 536$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.16 -

7.21 (m, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 8.13 - 8.16 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.69 (br.s, 1H).

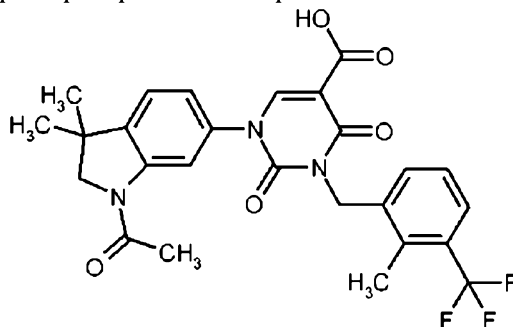
Пример 212. 1-(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Аналогично примеру 210 гидролизовали 253 мг (0.47 ммоль) соединения из примера 70 и очистили вещество. Получили 174 мг (77% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.23$  мин;  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.86 (br.s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.26 - 7.45 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.68 (br.s, 1H).

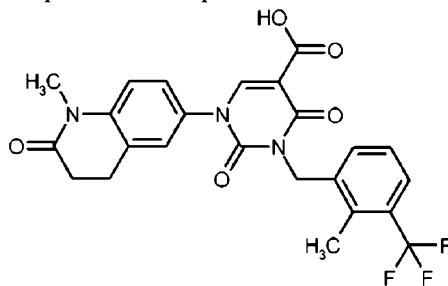
Пример 213. 1-(1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 211. Из 174 мг (0.36 ммоль) 1-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты из примера 212 получили 135 мг (70% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.18$  мин;  $m/z = 516$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.69 (br.s, 1H).

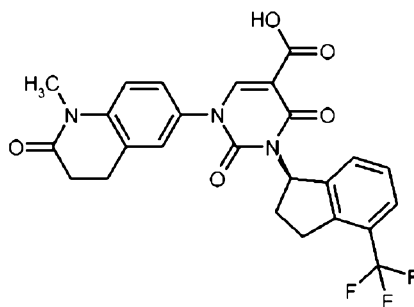
Пример 214. 1-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 267 мг (0.51 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 102 получили 218 мг (83 % теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.28$  мин;  $m/z = 488$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 2.56 - 2.61 (m, 2H), 2.89 - 2.94 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.32 - 7.46 (m, 4H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

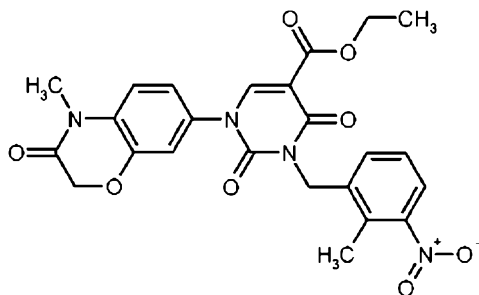
Пример 215. 1-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 45 мин. Из 83 мг (0.15 ммоль) этил-1-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 103 получили 39 мг (46% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 500$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.42 - 2.52 (m, 1H), 2.63 - 2.66 (m, 1H, частично скрыт сигналом ДМСО), 2.69 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.12 - 3.20 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.48 - 3.60 (m, 1H), 6.60 - 6.71 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

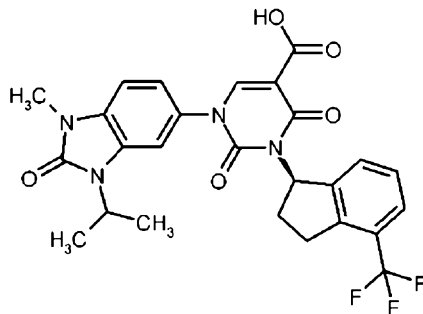
Пример 216. Этил-3-(2-метил-3-нитробензил)-1-(4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 119А поместили в ацетонитрил (7.5 мл). Добавили 108 мг (0.58 ммоль) 2-метил-3-нитробензилхлорида, 160 мг (1.16 ммоль) карбоната калия и 48 мг (0.29 моль) иодида калия и перемешивали смесь в течение 41 ч при 60°C. Смесь, охлажденную до комнатной температуры, полностью разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8) и высушили изолированное вещество в высоком вакууме. Получили 218 мг (75% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.13$  мин;  $m/z = 495$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 3.30 (s, частично скрыт сигналом воды, 3H), 4.71 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.38 (s, 1H).

Пример 217. 1-(3-Изопропил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)

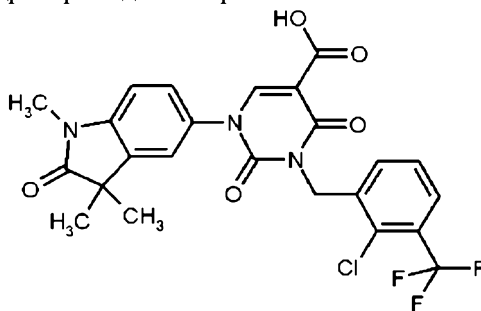


122 мг (0.22 ммоль) соединения из примера 114 нагревали в 3.8 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты 2:1 (об./об.) в течение 1 ч при температуре 120°C (температура ванны). После охлаждения до комнатной температуры добавили 30 мл воды и откачали выпавшее в осадок вещество. Твердое вещество промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 107 мг (91% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 2.43$  мин;  $m/z = 529$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.42 (d, 3H), 1.43 (d, 3H), 2.34 - 2.46 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 4.54 (sept, 1H), 6.51 - 6.62 (m, 1H), 6.88 - 7.01 (m,

3H), 7.21- 7.31 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.29 (br. s, 1H).

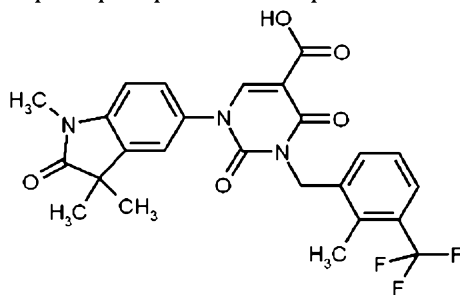
Пример 218. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 200 мг (0.36 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 52 получили 161 мг (83% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.29$  мин;  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

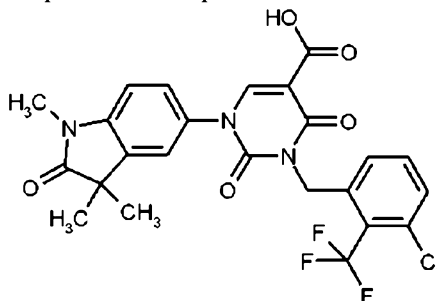
Пример 219. 3-[2-Метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 200 мг (0.38 ммоль) этил-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 53 получили 153 мг (80% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.07$  мин;  $m/z = 502$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

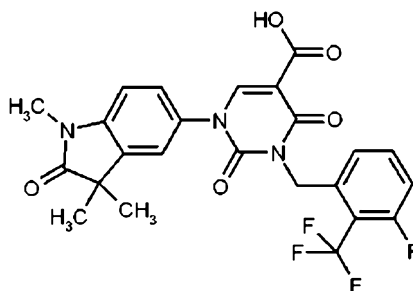
Пример 220. 3-[3-Хлор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 109 мг (0.20 ммоль) этил-3-[3-хлор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 54 получили 83 мг (79% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 5.24 (br.s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

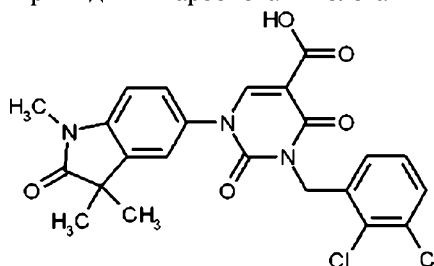
Пример 221. 3-[3-Фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 230 мг (0.43 ммоль) этил-3-[3-фтор-2-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 55 получили 193 мг (85% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 506$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

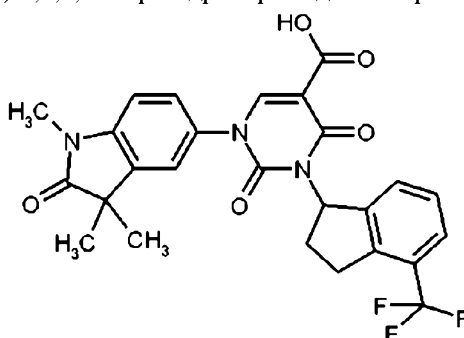
Пример 222. 3-(2,3-Дихлорбензил)-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-1,2-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121. Из 200 мг (0.39 ммоль) этил-3-(2,3-дихлорбензил)-2,4-диоксо-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 56 получили 173 мг (90% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.05$  мин;  $m/z = 488$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

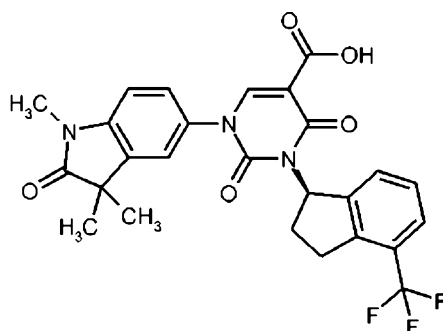
Пример 223. 2,4-Диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 131. Из 507 мг (0.93 ммоль) этил-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 57 после очистки с помощью ВЭЖХ (метод 8) получили 131 мг (26% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.15$  мин;  $m/z = 514$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (br.s, 6H), 2.38 - 2.47 (m, 1H), 2.46-2.48 (m, 1H, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.20 - 3.27 (m, 1H, частично скрыт сигналом воды), 6.34 - 6.60 (m, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 1H), 7.33 - 7.46 (m, 2H), 7.47 - 7.58 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 12.69 (br.s, 1H).

Пример 224. 2,4-Диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)

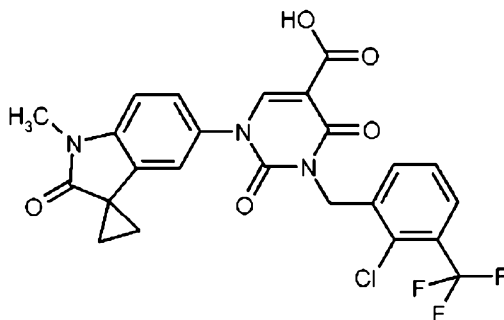


Аналогично примеру 217 гидролизовали 147 мг (0.27 ммоль) соединения из примера 58 и изолировали вещество. Получили 120 мг (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.14$  мин;  $m/z = 514$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (br.s, 6H), 2.39 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.60 (m, 1H, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.04 - 3.18 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.22 - 3.36 (m, 1H, частично скрыт сигналом воды), 6.34 - 6.61 (br. m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.33 - 7.46 (m, 2H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 12.69 (br. s, 1H).

$\alpha_D^{20}$  [хлороформ,  $c = 0.385$ ] = +130.1°.

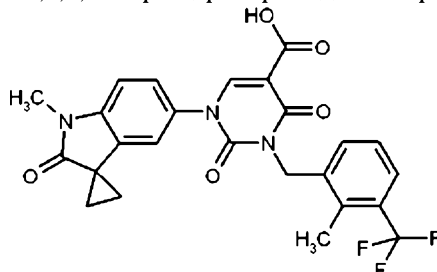
Пример 225. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 131. Из 147 мг (0.26 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 65 после очистки с помощью ВЭЖХ (метод 7) получили 30 мг (21% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 520$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.65 - 1.70 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.20 - 7.23 (m, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

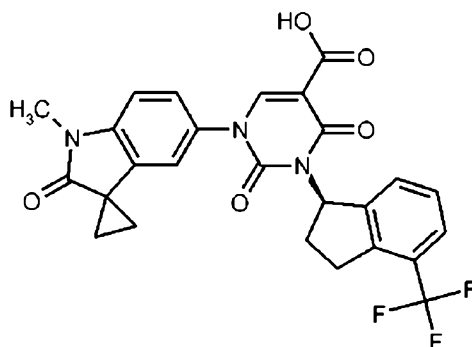
Пример 226. 1-(1'-Метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 131. Из 130 мг (0.24 ммоль) этил-1-[1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 66 после очистки с помощью ВЭЖХ (метод 7) получили 27 мг (22% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 500$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.65 - 1.69 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

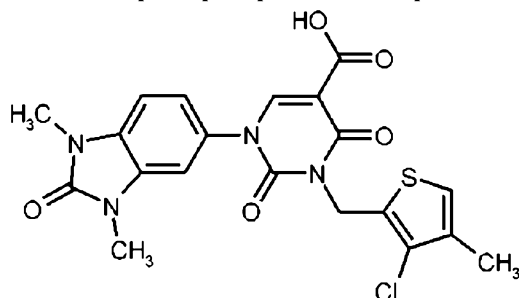
Пример 227. 1-(1'-Метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



7.81 г (92%-ной чистоты, 13.31 ммоль) этил-1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроspiro[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-2,4-диоксо-3-[4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 67 размешивали в 117 мл смеси из уксусной кислоты/воды/концентрированной серной кислоты (12:8:1) в течение 2.5 ч при 120°C. Охлажденную реакционную смесь смешали с водой, откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Маточный шлох дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и сгустили. Остаток очистили вместе с ранее изолированным твердым веществом с помощью ВЭЖХ (метод 7). Изолированное вещество растворили в кипящем 2-пропанол (95%-ной чистоты) и охлаждали раствор в течение ночи. Откачали образовавшееся твердое вещество, повторно промыли 2-пропанолом и затем высушили в высоком вакууме. Получили 5.22 г (74% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 512$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.46 - 1.53 (m, 2H), 1.62 - 1.69 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.50 - 2.63 (m, 1H), 3.04 - 3.14 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.35 - 3.48 (m, 1H), 6.50 - 6.60 (m, 1H), 6.71 (br.s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

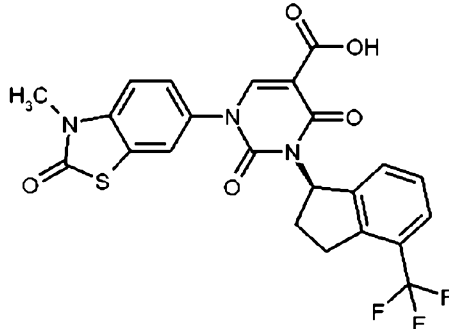
Пример 228. 3-(3-Хлор-4-метил-2-тиенил)метил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



22 мг (43 мкмоль) соединения из примера 105 нагревали в 1 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты 2:1 в течение 4 ч до 120°C (температура ванны). После охлаждения до комнатной температуры добавили 10 мл воды и откачали выпавшее в осадок вещество. Твердое вещество промыли диэтиловым эфиром, снова откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 15 мг (74% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.97$  мин;  $m/z = 461$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.12 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H).

Пример 229. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



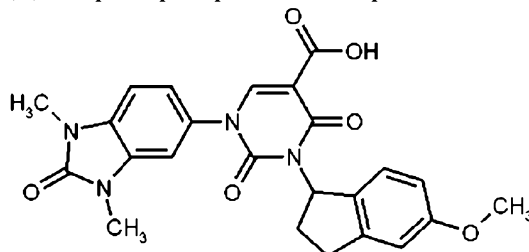
6.20 г (11.3 ммоль) соединения из примера 51 нагревали в 150 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты 2:1 в течение 1 ч до 120°C (температура ванны). После охлаждения до

комнатной температуры реакционную смесь вылили в 1 л льда-воды. Откачали выпавшее в осадок вещество. Твердое вещество промыли диэтиловым эфиром, снова откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 5.04 г (88% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.14$  мин;  $m/z = 504 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.39 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.72 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 4H), 6.58 - 6.71 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 8.55 (s, 1H).

Для других партий упомянутых в заголовке соединений, полученных аналогичным способом, были заявлены следующие дополнительные аналитические данные:  $\alpha_D^{20}$  [хлороформ,  $c = 0.365$ ] = +148.6°.

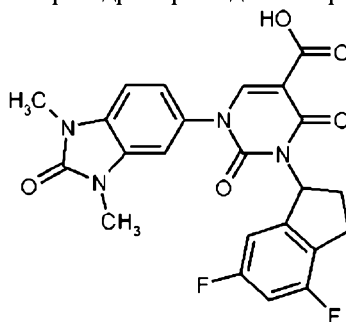
Пример 230. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-(5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



86 мг (0.18 ммоль) соединения из примера 120 и 49 мг (0.58 ммоль) гидрокарбоната натрия нагревали обратным потоком в 2 мл ацетонитрила и 2 мл воды в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подкислили с помощью добавления 1N соляной кислоты и разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 24 мг (29% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.90$  мин;  $m/z = 463 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.31- 2.47 (m, 2H), 2.83 - 2.95 (m, 1H), 3.09 - 3.22 (m, 1H), 3.34 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 6.29 - 6.47 (m, 1H), 6.67 - 6.74 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H).

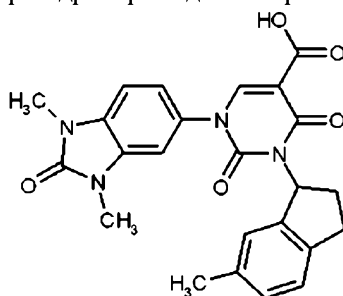
Пример 231. 3-(4,6-Дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Аналогично примеру 217 гидролизировали 173 мг (0.35 ммоль) соединения из примера 106. Получили 130 мг (80% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 0.99$  мин;  $m/z = 469 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.38 - 2.48 (m, 2H, частично скрыт сигналом ДМСО), 2.84 - 2.98 (m, 1H), 3.02 - 3.18 (m, 1H), 3.34 (br.s, 3H), 6.22 - 6.60 (m, 1H), 7.03 (t, 2H), 7.12 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.67 (br. s, 1H).

Пример 232. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-(6-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



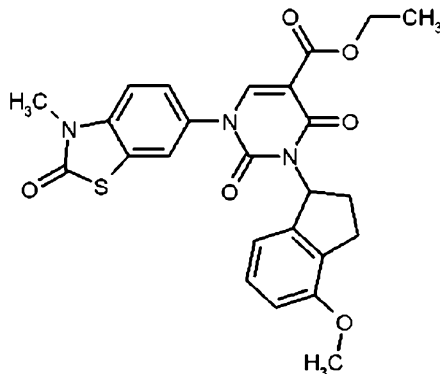
127 мг (0.27 ммоль) соединения из примера 107 поместили в 2.5 мл ацетонитрила. Добавили 74 мг (0.88 ммоль) гидрокарбоната натрия, а также 2.5 мл воды и перемешивали смесь в течение 6 ч обратным потоком. После охлаждения до комнатной температуры смесь подкислили с помощью 1N соляной ки-



слоты и полностью разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 78 мг (65% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.98$  мин;  $m/z = 447$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.25 (s, 3H), 2.35 - 2.45 (m, 2H), 2.82 - 2.93 (m, 1H), 3.04 - 3.18 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 6.23 - 6.54 (m, 1H), 6.96 - 7.03 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.45 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H).

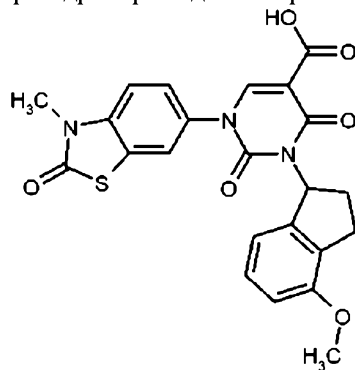
Пример 233. Этил-3-(4-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



В атмосфере аргона раствор 200 мг (0.58 ммоль) соединения из примера 31А и 453 мг (1.73 ммоль) трифенилфосфина в 15.8 мл ТГФ/ДМФ 1:1 (об/об) по каплям смешали с 227 мкл (1.15 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Затем добавили 123 мг (0.75 ммоль) соединения из примера 103А и перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. При охлаждении льдом добавили 2 мл 1N соляной кислоты, затем перемешивали смесь в течение 15 мин и затем разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 118 мг (41% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.05$  мин;  $m/z = 494$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.26 - 2.46 (m, 2H), 2.73 - 2.85 (m, 1H), 2.95 - 3.10 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.09 - 4.27 (m, 2H), 6.25 - 6.57 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.35 - 7.64 (m, 2H), 7.83 (br.s, 1H), 8.38 (s, 1H).

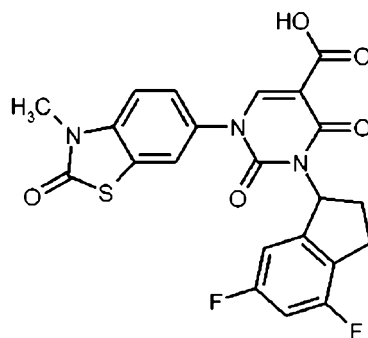
Пример 234. 3-(4-Метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



115 мг (0.23 ммоль) соединения из примера 233 нагревали обратным потоком в 7.2 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты 2:1 (об./об.) в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры всю реакционную смесь разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 42 мг (39% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.03$  мин;  $m/z = 466$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.26 - 2.38 (m, 1H), 2.44 - 2.56 (m, 1H), 2.78 - 2.89 (m, 1H), 3.07 - 3.19 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.46 - 6.58 (m, 1H), 6.62 - 6.73 (m, 2H), 7.02 - 7.14 (m, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 1H), 7.37 (br.s, 1H), 8.44 (s, 1H).

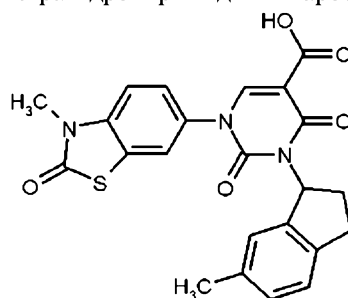
Пример 235. 3-(4,6-Дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



170 мг (0.34 ммоль) соединения из примера 108 нагревали в 7 мл ледяной уксусной кислоты и 3.5 мл концентрированной соляной кислоты в течение 1 ч при температуре обратного потока. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 133 мг (83% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 1.07 мин;  $m/z$  = 472 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.32 - 2.45 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 2.84 - 2.97 (m, 1H), 3.14 - 3.26 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 6.44 - 6.56 (m, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.37 (br.s, 1H), 8.46 (s, 1H).

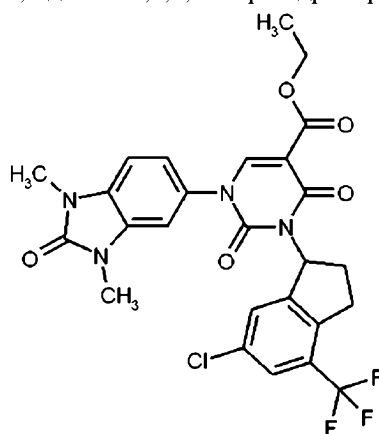
Пример 236. 3-(6-Метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



127 мг (0.27 ммоль) соединения из примера 109 гидролизовали аналогично примеру 232 в щелочных условиях и очистили вещество. Получили 56 мг (47% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 1.10 мин;  $m/z$  = 450 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.22 (s, 3H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 2.43 - 2.55 (m, 1H), 2.82 - 2.94 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 6.44 - 6.55 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.02 - 7.12 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.38 (br.s, 1H), 8.45 (s, 1H).

Пример 237. Этил-3-[6-хлор-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил] -1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)

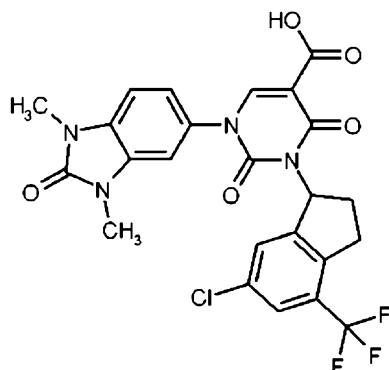


Аналогично примеру 233 преобразовали 200 мг (0.58 ммоль) соединения из примера 2А с помощью 179 мг (0.76 ммоль) 6-хлор-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 108А и изолировали вещество. Получили 260 мг (69% теор. вых.) названного в заголовке соединения с 87%-ной чистотой. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 1.14 мин;  $m/z$  = 563 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (br. t, 3H), 2.36 - 2.55 (m, 2H, частично скрыт сигналом ДМСО), 3.00-3.14 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.13 - 4.25 (m, 2H), 6.29 - 6.54 (m, 1H), 7.18 - 7.31 (m, 2H), 7.39 (br.s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (br.s, 1H), 8.34 (s, 1H).

Пример 238. 3-[6-Хлор-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-

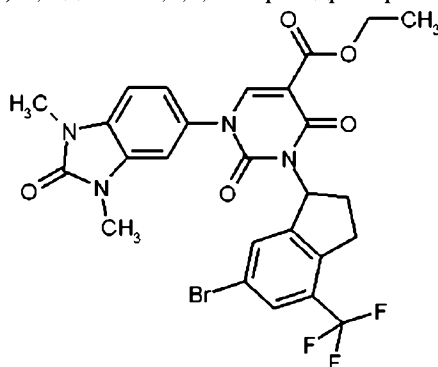
дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Аналогично примеру 217 гидролизовали 260 мг (0.46 ммоль) соединения из примера 237 и изолировали вещество. Получили 200 мг (79% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 535$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.35 - 2.46 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 6.49 - 6.60 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

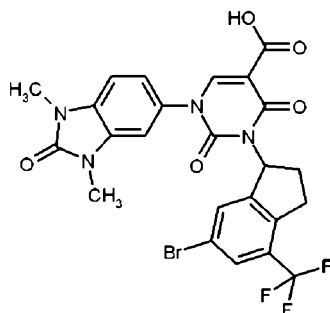
Пример 239. Этил-3-[6-бром-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



Аналогично примеру 233 преобразовали 226 мг (0.66 ммоль) соединения из примера 2А с помощью 240 мг (0.85 ммоль) 6-бром-4-(трифторметил)индан-1-ола из примера 113А и изолировали вещество. Получили 230 мг (58% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.17$  мин;  $m/z = 607/609$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 2H), 2.28 - 2.43 (m, 1H), 2.52 (dtd, 1H), 3.00 (dt, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.29 - 3.41 (m, 1H, частично скрыт сигналами метила), 4.21 (q, 2H), 6.42 - 6.65 (m, 1H), 6.88 (br.s, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

Пример 240. 3-[6-Бром-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)

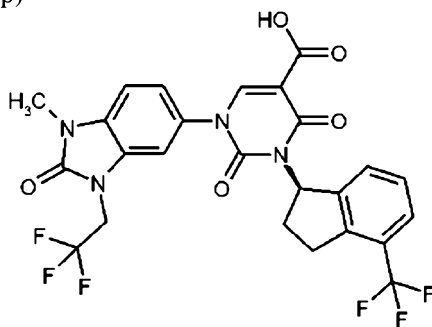


Аналогично примеру 217 гидролизовали 52 мг (86 мкмоль) соединения из примера 238 и изолировали вещество. Получили 23 мг (46% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.15$  мин;  $m/z = 579$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.41 - 2.54 (m, 1H), 2.61 - 2.74 (m, 1H), 3.06 - 3.18 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.43 - 3.51 (m, 1H), 6.57 - 6.69 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H).

Пример 241. 1-[1-Метил-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил]-2,4-

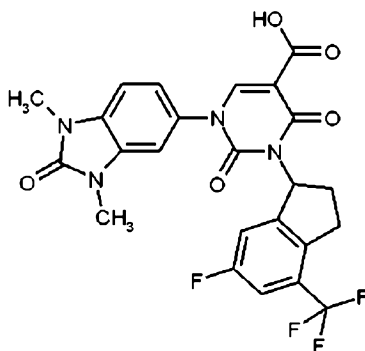
диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



Аналогично примеру 217 гидролизовали 370 мг (0.62 ммоль) соединения из примера 28 и изолировали вещество. Получили 314 мг (89% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.15$  мин;  $m/z = 569$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.32 - 2.46 (m, 1H), 2.51 - 2.65 (m, 1H), 3.03 - 3.17 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 6.51 - 6.63 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.00 - 7.09 (m, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.48 (s, 1H).

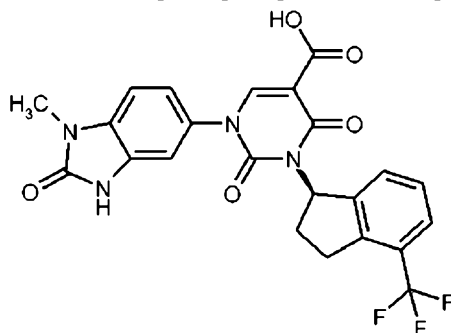
Пример 242. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[6-фтор-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Аналогично примеру 217 гидролизовали 63 мг (115 мкмоль) соединения из примера 110 и изолировали вещество. Получили 47 мг (78% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 519$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.44 - 2.57 (m, 1H), 2.63 - 2.76 (m, 1H), 3.07 - 3.19 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.43 - 3.50 (m, 1H), 6.56 - 6.68 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01 - 7.10 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.36 (br. s, 1H).

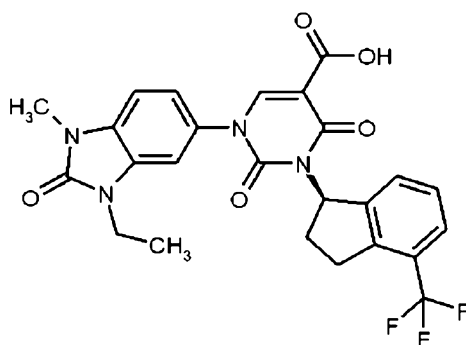
Пример 243. 1-(1-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



Аналогично примеру 217 гидролизовали 600 мг (1.17 ммоль) соединения из примера 112 (время реакции 4 ч) и изолировали вещество. Получили 540 мг (89% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 2.20$  мин;  $m/z = 487$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.32 - 2.45 (m, 1H), 2.51 - 2.64 (m, 1H), 3.02 - 3.17 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.52 - 6.61 (m, 1H), 6.96 (s, 3H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.36 (br. s, 1H).

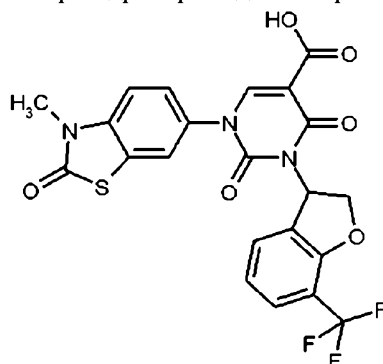
Пример 244. 1-(3-Этил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



Аналогично примеру 217 гидролизовали 73 мг (0.14 ммоль) соединения из примера 113 и изолировали вещество. Получили 58 мг (82% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 2.36$  мин;  $m/z = 515$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.33 - 2.45 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 3.04 - 3.17 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.37 - 3.48 (m, 1H), 3.83 (q, 2H), 6.51 - 6.61 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 2H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.35 (br. s, 1H).

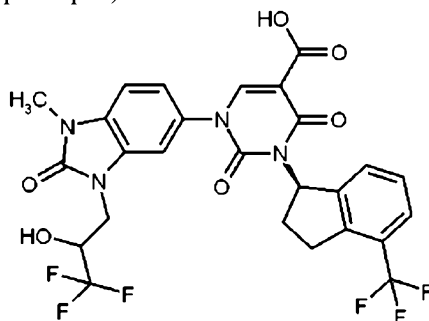
Пример 245. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[7-(трифторметил)-2,3-дигидро-1-бензофур-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Аналогично примеру 234 гидролизовали 32 мг (60 мкмоль) соединения из примера 119 и изолировали вещество. Получили 19 мг (63% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.04$  мин;  $m/z = 506$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.38 (s, 3H), 4.74 - 4.88 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 11.67 - 12.36 (br.s., 1H).

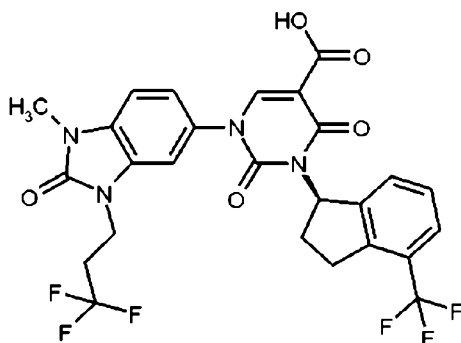
Пример 246. 1-[1-Метил-2-оксо-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (смесь диастереомеров)



Аналогично примеру 217 гидролизовали 180 мг (0.29 ммоль) соединения из примера 115 и изолировали вещество. Получили 152 мг (83% теор. выхода) названного соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 599$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.32 - 2.46 (m, 1H), 2.52 - 2.65 (m, 1H), 3.03 - 3.16 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 3.99 - 4.08 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.22 - 4.37 (m, 2H), 6.50 - 6.64 (m, 1H), 7.03 (d, 3H), 7.20 - 7.32 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.29 (br. s, 1H).

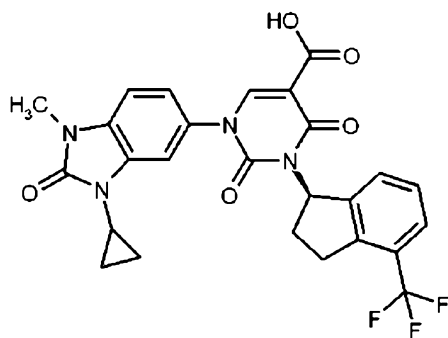
Пример 247. 1-[1-Метил-2-оксо-3-(3,3,3-трифторпропил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



Аналогично примеру 217 гидролизovali 160 мг (0.26 ммоль) соединения из примера 116 и изолировали вещество. Получили 140 мг (91% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 583$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.47 - 2.58 (m, 1H), 2.60 - 2.77 (m, 3H), 3.17 - 3.29 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.49 - 3.61 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.63 - 6.76 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.46 (br. s, 1H).

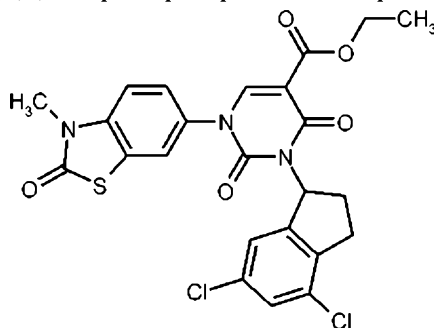
Пример 248. 1-(3-циклопропил-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер)



Аналогично примеру 234 гидролизovali 160 мг (0.26 ммоль) соединения из примера 117. Реакционную смесь разбавили 5 мл ацетонитрила и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 140 мг (91% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.07$  мин;  $m/z = 527$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.84 - 0.93 (m, 2H), 0.95 - 1.03 (m, 2H), 2.34 - 2.48 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 2.73 - 2.83 (m, 1H), 3.05 - 3.16 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.36 - 3.49 (m, 1H), 6.51 - 6.63 (m, 1H), 6.89 - 6.99 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

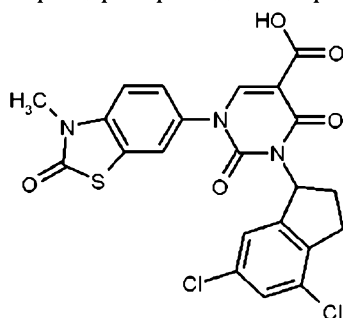
Пример 249. Этил-3-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



В атмосфере аргона 101 мг (0.29 ммоль) соединения из примера 31A, 71 мг (0.35 ммоль) 4,6-дихлориндан-1-ола из примера 114A и 137 мг (0.52 ммоль) трифенилфосфина поместили в 8 мл ТГФ/ДМФ 1:1 (об./об.) и по каплям смешали с 97 мкл (0.49 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. При охлаждении льдом добавили 2 мл 1N соляной кислоты, затем перемешивали смесь в течение 15 мин и затем полностью очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 101 мг (65% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.20$  мин;  $m/z = 532$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.37 - 2.52 (m, 1H), 2.63 (dtd, 1H), 2.93 - 3.08 (m, 1H), 3.25 - 3.40 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 4.34 (q, 2H), 6.65 (br.s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (br.s, 1H), 8.34 (s, 1H).

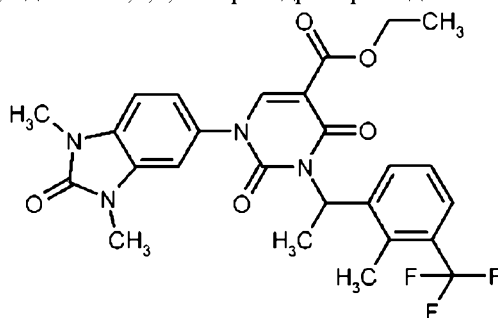
Пример 250. 3-(4,6-Дихлор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Аналогично примеру 217 гидролизovali 106 мг (0.20 ммоль) соединения из примера 249 и изолировали вещество. Получили 74 мг (73% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.17$  мин;  $m/z = 505$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.37 - 2.51 (m, 1H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 2.95 - 3.06 (m, 1H), 3.24 - 3.36 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 6.54 - 6.71 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 1H), 8.56 (s, 1H).

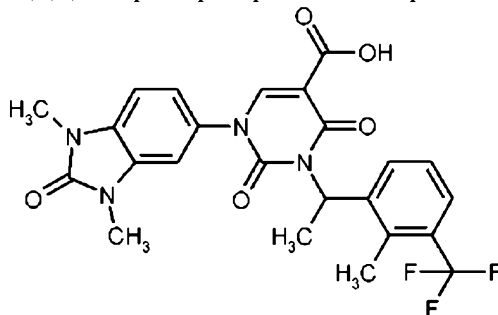
Пример 251. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-{1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



В атмосфере аргона 250 мг (0.73 ммоль) соединения из примера 2А, 198 мг (90%-ной чистоты, 0.87 ммоль) 1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этанола из примера 115А и 324 мг (1.23 ммоль) трифенилфосфина поместили в 6.5 мл ТГФ/ДМФ 1:2 (об./об.) и по каплям смешали с 229 мкл (1.16 ммоль) диизопропилазодикарбоксилата. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. При охлаждении льдом добавили 1 мл 1N соляной кислоты, потом перемешивали смесь в течение 10 мин и затем очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7). Получили 153 мг (40% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.05$  мин;  $m/z = 531$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (t, 3H), 1.87 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 6.30 (q, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 - 7.07 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).

Пример 252. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-{1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



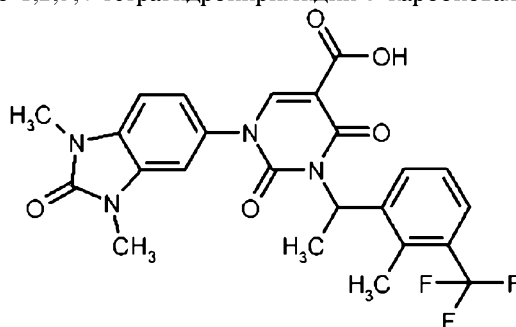
Аналогично примеру 217 гидролизovali 140 мг (0.26 ммоль) соединения из примера 251 и изолировали вещество. Получили 79 мг (58% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 503$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.92 (d, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.35 (q, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 - 7.05 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.5 (br.s, 1H).

С помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 16) вещество разделили на его энантиомеры, см. примеры 253 и 254.

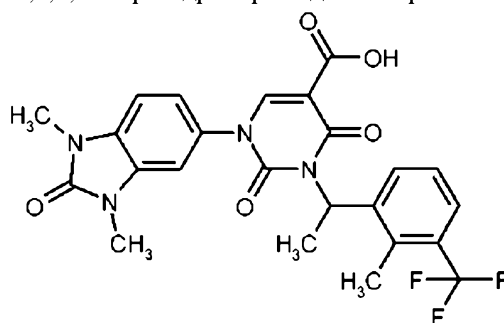
Пример 253. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-{1-[2-метил-3-(трифтор-

метил)фенил]этил}-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



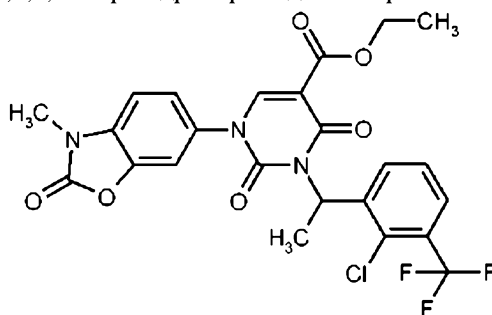
Элюируемый первым энантиомер из препаративного разделения 65 мг соединения из примера 252 по методу 16. После высушивания в высоком вакууме получили 25 мг названного в заголовке соединения. Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 17):  $R_t = 10.6$  мин.

Пример 254. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-{1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 2)



Элюируемый последним энантиомер из препаративного разделения 65 мг соединения из примера 252 по методу 16. После высушивания в высоком вакууме получили 28 мг названного в заголовке соединения. Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 17):  $R_t = 11.5$  мин.

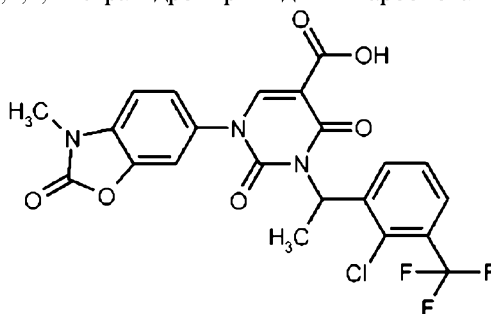
Пример 255. Этил-3-{1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил}-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



Аналогично примеру 251 преобразовали 500 мг (1.51 ммоль) соединения из примера 28А с помощью 508 мг (80%-ной чистоты, 1.81 ммоль) 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этанола из примера 116А и изолировали вещество. Получили 435 мг (54% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 4):  $R_t = 2.38$  мин;  $m/z = 538$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 - 1.35 (m, 3H), 1.87 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.30 (q, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

Пример 256. 3-{1-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]этил}-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



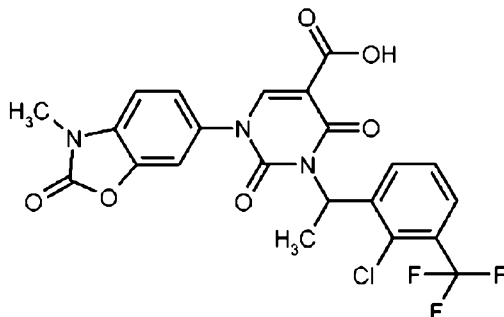


Аналогично примеру 217 гидролизovali 400 мг (0.74 ммоль) соединения из примера 255 и изолировали вещество. Получили 320 мг (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.04$  мин;  $m/z = 510$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.91 (d, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.05 - 7.09 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.37 (br. s, 1H).

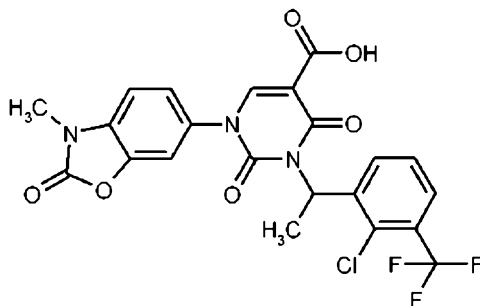
С помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 18) вещество разделили на его энантимеры, см. примеры 257 и 258.

Пример 257. 3-{1-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]этил}-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



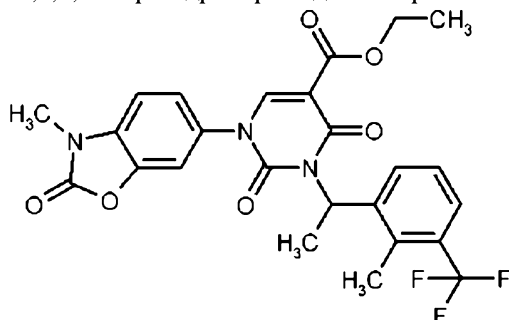
Элюируемый первым энантиомер из препаративного разделения 300 мг соединения из примера 256 по методу 18. После высушивания в высоком вакууме получили 129 мг названного в заголовке соединения. Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 19):  $R_t = 7.4$  мин.

Пример 258. 3-{1-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]этил}-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 2)



Элюируемый последним энантиомер из препаративного разделения 300 мг соединения из примера 256 по методу 18. После высушивания в высоком вакууме получили 128 мг названного в заголовке соединения. Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 19): 16.6 мин.

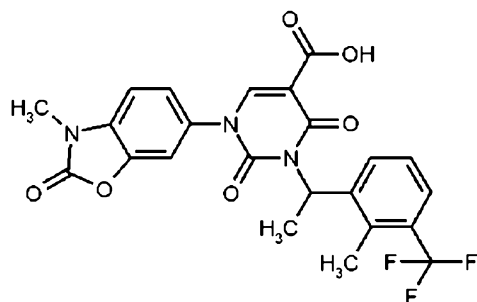
Пример 259. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-3-{1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат(рацемат)



Аналогично примеру 251 преобразовали 500 мг (1.51 ммоль) соединения из примера 28А с помощью 411 мг (90%-ной чистоты, 1.81 ммоль) 1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этанола из примера 115А и изолировали вещество. Получили 285 мг (36% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 518$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (t, 3H), 1.86 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 6.29 (q, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.24 (s, 1H).

Пример 260. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-3-{1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)

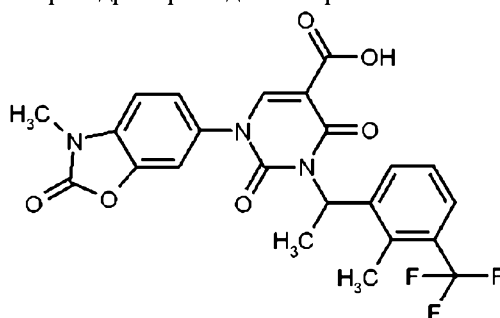


Аналогично примеру 217 гидролизovali 260 мг (0.50 ммоль) соединения из примера 259 и изолировали вещество. Получили 200 мг (81% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.07$  мин;  $m/z = 490$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.91 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.35 (q, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.43 (br. s, 1H).

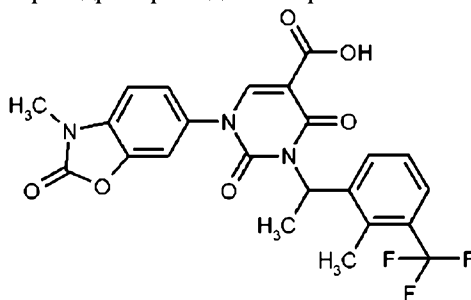
С помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 20) смогли разделить вещество на его энантиомеры, см. примеры 261 и 262.

Пример 261. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-3-{1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



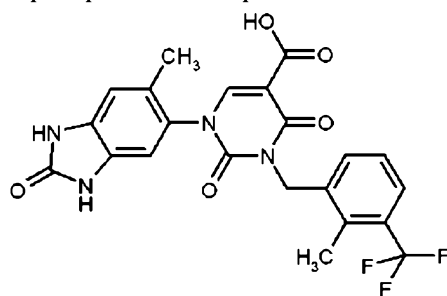
Элюируемый первым энантиомер из препаративного разделения 190 мг соединения из примера 256 по методу 20. После высушивания в высоком вакууме получили 80 мг названного в заголовке соединения. Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 21):  $R_t = 6.61$  мин.

Пример 262. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-3-{1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 2)



Элюируемый последним энантиомер из препаративного разделения 190 мг соединения из примера 256 по методу 20. После высушивания в высоком вакууме получили 82 мг названного в заголовке соединения. Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 21):  $R_t = 10.6$  мин.

Пример 263. 1-(6-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

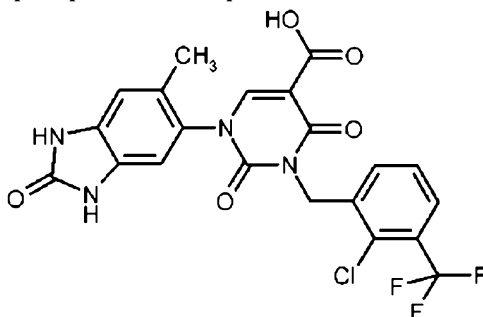


Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121, из 130 мг (0.26 ммоль) этил-1-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[2-метил-3-

(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 184. Полученное исходное вещество очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 8). Сгущенные фракции вещества смешали с дихлорметаном, отфильтровали твердое вещество и высушили в вакууме. Получили 67 мг (51% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.95$  мин;  $m/z = 475$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.09 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 5.04 - 5.17 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.77 - 10.83 (m, 2H), 12.72 (br.s, 1H).

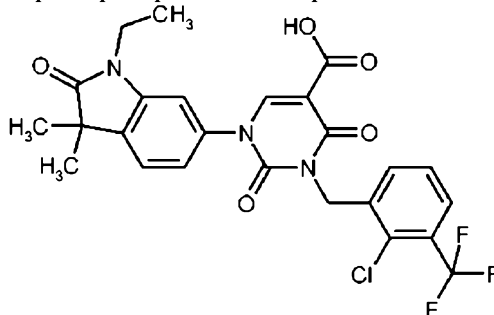
Пример 264. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 при продолжительности реакции 1.5 ч. Из 150 мг (0.29 ммоль) этил-3-[2-хлор-2-(трифторметил)бензил]-1-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 185 получили 126 мг (84% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.96$  мин;  $m/z = 495$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.10 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.80 (s, 2H), 12.69 (br.s, 1H).

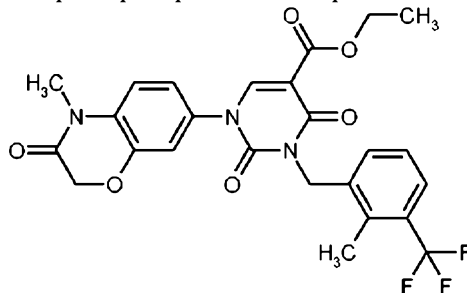
Пример 265. 3-[2-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-этил-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Получение и очистку названного в заголовке соединения проводили аналогично примеру 121 с продолжительностью реакции 30 мин. Из 50 мг (0.09 ммоль) этил-3-[2-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1-(1-этил-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 208 получили 26 мг (54% теор. вых.) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.37$  мин;  $m/z = 536$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.11 - 1.19 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.65 - 3.75 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.63 (m, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Пример 266. Этил-1-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

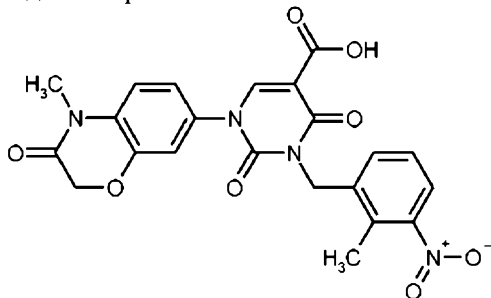


Получение и очистку проводили аналогично примеру 216 с использованием 200 мг (0.58 ммоль) этил-1-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 119A и 147 мг (0.58 ммоль) 2-метил-3-(трифторметил)бензилбромид. Полу-

чили 168 мг (53% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 3):  $R_t = 1.26$  мин;  $m/z = 518$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.30 (s, частично скрыт сигналом воды, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.39 (s, 1H).

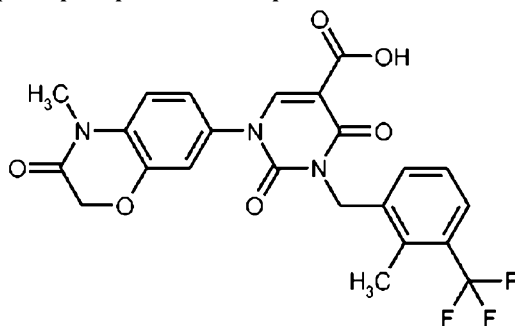
Пример 267. 3-(2-Метил-3-нитробензил)-1-(4-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазин-7-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



185 мг (0.58 ммоль) соединения из примера 216 растворили в 5 мл ледяной уксусной кислоты и 2.5 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали в течение 6 ч при температуре 60°C. После охлаждения до комнатной температуры добавили 75 мл воды. Отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 129 мг (70% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 0.96$  мин;  $m/z = 467$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.41 (s, 3H), 3.30 (s, частично скрыт сигналом воды, 3H), 4.72 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.71 (br. s, 1H).

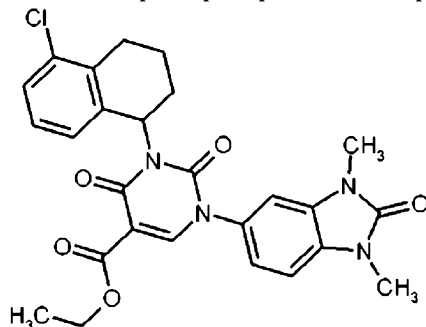
Пример 268. 1-(4-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-3-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



130 мг (0.25 ммоль) соединения из примера 267 растворили в 5 мл ледяной уксусной кислоты и 2.5 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали в течение 6 ч при температуре 60°C. После охлаждения до комнатной температуры добавили 75 мл воды. Отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 109 мг (89% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 1):  $R_t = 1.09$  мин;  $m/z = 490$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.48 (s, 3H), 3.30 (s, частично скрыт сигналом воды, 3H), 4.72 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.22 - 7.42 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H).

Пример 269. Этил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат(рацемат)

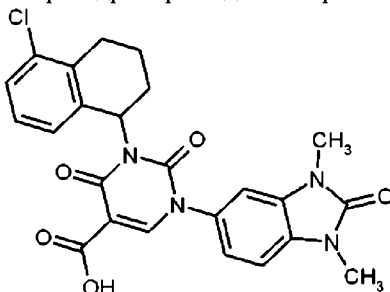


400 мг (1.16 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (пример 2A), 255 мг (1.39 ммоль) 5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ола и 518 мг (1.98 ммоль) трифенилфосфина растворили в 5 мл ТГФ и 10 мл ДМФ. Добавили 376 мг (1.86 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты (DIAD) и пере-

мешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь слегка размешали с 1М водной соляной кислоты и полностью разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 510 мг (86% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.09$ ;  $m/z = 509$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.61- 1.80 (m, 1H), 1.92 - 2.12 (m, 2H), 2.24 -2.44 (m, 1H), 2.53-2.72 (m, 1H), 2.94 (br. d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.21 (br. q, 2H), 6.16 (br. s., 1H), 6.85 (d, 2H), 6.89 - 7.02 (m, 3H), 7.13 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

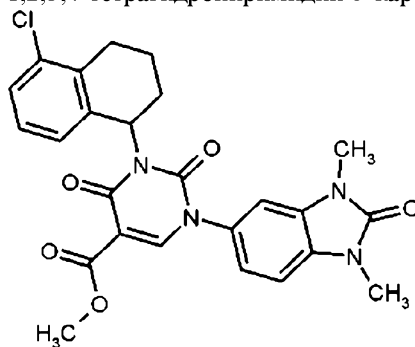
Пример 270. 3-(5-Хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



490 мг (0.96 ммоль) этил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 269 перемешивали в 3 мл концентрированной соляной кислоты и 7 мл ледяной уксусной кислоты при температуре обратного потока. После полного превращения смесь охладили и сразу разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 369 мг (80 % теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 481$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

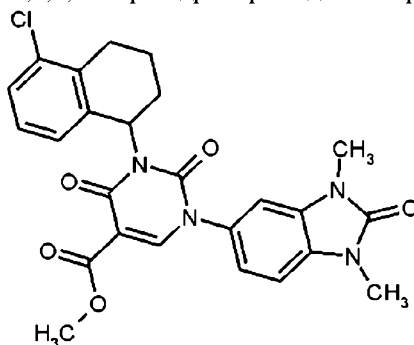
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.74 - 1.91 (m, 1H), 2.07 - 2.24 (m, 2H), 2.44 (q, 1H), 2.63 - 2.84 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.27 (br. s., 1H), 6.84 - 6.98 (m, 2H), 6.98 - 7.15 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 12.5 (br. s, 1H).

Пример 271. Метил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



К раствору 300 мг (0.62 ммоль) 3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты из примера 270 в 5 мл метанола добавили 680 мкл (9.36 ммоль) тионилхлорида. Смесь перемешивали в течение 7 ч при температуре обратного потока, затем сгустили в ротационном выпарном аппарате. Остаток высушили в высоком вакууме. Получили 302 мг (94% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 28):  $R_t = 3.10$  мин;  $m/z = 495$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Пример 272. Метил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (энантиомер 1)

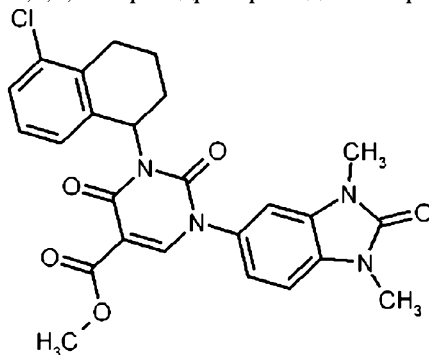


Элюированный первым энантиомер (56 мг) из разделения 300 мг рацематного вещества из примера

271 с помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 29). Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 30):  $R_t = 6.14$  мин, >99%е. Для удаления примесей растворителя полученное вещество еще раз очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 49 мг названного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.72 - 1.87 (m, 1H), 2.01- 2.20 (m, 2H), 2.33 - 2.50 (m, 1H), 2.62 - 2.79 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.82 (br. s., 3H), 6.23 (br. s., 1H), 6.85 - 7.13 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 8.36 (s, 1H).

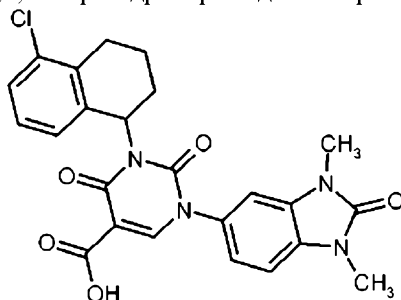
Пример 273. Метил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (энантиомер 2)



Элюированный последним энантиомер (92 мг) из разделения 300 мг рацематного вещества из примера 271 с помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 29). Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 30):  $R_t = 7.29$  мин, 97%е. Для удаления примесей растворителя полученное вещество еще раз очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 68 мг названного в заголовке соединения.

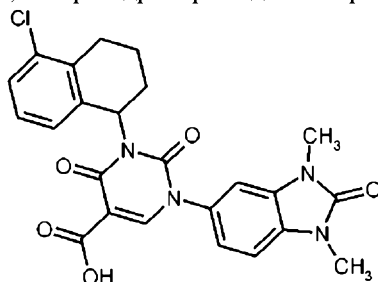
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.73 - 1.88 (m, 1H), 2.01- 2.21 (m, 2H), 2.33 - 2.51 (m, 1H), 2.62 - 2.80 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.82 (br. s., 3H), 6.24 (br. s., 1H), 6.84 - 7.11 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 8.36 (s, 1H).

Пример 274. 3-(5-Хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



47 мг (0.10 ммоль) метил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (энантиомер 1) из примера 272 перемешивали в 2 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты (2:1 об./об.) в течение 2 ч при температуре обратного потока. Реакционную смесь сгустили в ротационном выпарном аппарате и растворили остаток в ацетонитриле/воде и лиофилизировали. Получили 38 мг (76% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 481$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

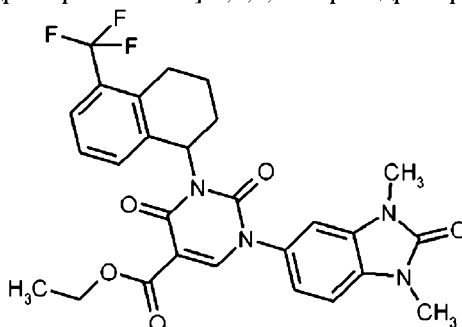
Пример 275. 3-(5-Хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 2)



66 мг (0.13 ммоль) метил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (энантиомер 2)

из примера 273 перемешивали в 2 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты (2:1 об./об.) в течение 2 ч при температуре обратного потока. Реакционную смесь сгустили в ротационном выпарном аппарате и растворили остаток в ацетонитриле/воде и лиофилизировали. Получили 62 мг (87% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 481$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

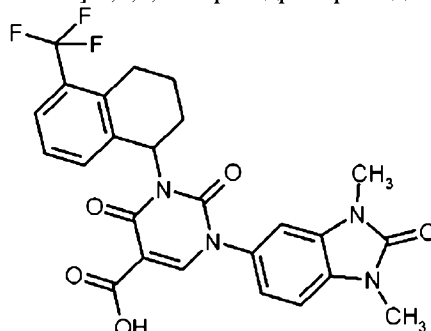
Пример 276. Этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаген-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



225 мг (0.66 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (пример 2А), 170 мг (0.79 ммоль) 5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаген-1-ола и 292 мг (1.11 ммоль) трифенилфосфина в 3 мл ТГФ и 6 мл ДМФ смешали при комнатной температуре с 212 мг (1.05 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты (DIAD). Перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем слегка размешали с 1М водной соляной кислотой, разбавили ДМСО и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 136 мг (38% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.14$  мин;  $m/z = 543$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.65 - 1.80 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 2H), 2.25 - 2.41 (m, 1H), 2.74 - 2.92 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.20 (br. s., 1H), 6.78 - 7.00 (m, 3H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 8.25 (s, 1H).

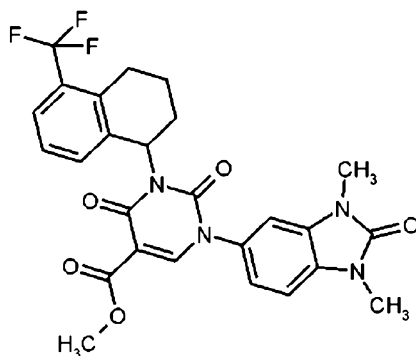
Пример 277. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаген-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



120 мг (0.22 ммоль) этил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаген-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 276 размешивали с 2 мл концентрированной водной соляной кислоты и 4 мл ледяной уксусной кислоты в течение 2 ч при температуре обратного потока. Реакционную смесь разбавили 5 мл ацетонитрила и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 54 мг (47% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 515$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.74 - 1.91 (m, 1H), 2.12 - 2.24 (m, 2H), 2.35 - 2.50 (m, 1H), 2.85 - 2.99 (m, 1H), 3.04 - 3.15 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.32 (br. s., 1H), 6.86 - 6.97 (m, 1H), 6.98 - 7.11 (m, 2H), 7.16 - 7.29 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 12.47 (br. s, 1H).

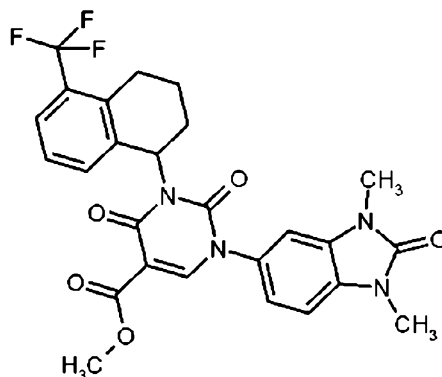
Пример 278. Метил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаген-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



45 мг (0.09 ммоль) 1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты из примера 277 растворили в 5 мл метанола, смешали с 100 мкл (1.31 ммоль) тионилхлорида и перемешивали в течение 5 ч при температуре обратного потока. Реакционную смесь сгустили в вакууме и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 46 мг (92% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 28):  $R_t = 3.25$  мин;  $m/z = 529$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

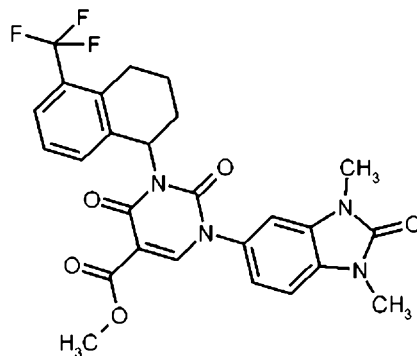
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.70 - 1.90 (m, 1H), 2.07 - 2.19 (m, 2H), 2.31-2.49 (m, 1H), 2.83 - 3.00 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.27 (br. s., 1H), 6.91- 6.99 (m, 1H), 7.00 - 7.11 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.48 (t, 1H), 8.37 (s, 1H).

Пример 279. Метил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Элюированный первым энантиомер (17 мг) из разделения 45 мг рацематного вещества из примера 278 с помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 31). Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 32):  $R_t = 4.14$  мин, >99%е. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 529$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

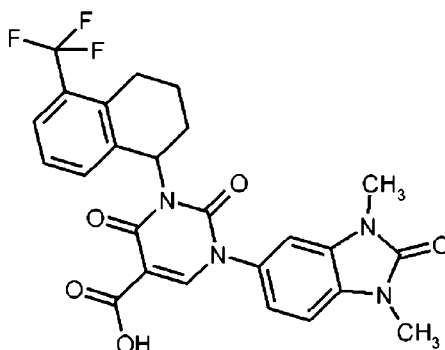
Пример 280. Метил-1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (энантиомер 2)



Элюированный последним энантиомер (19 мг) из разделения 45 мг рацематного вещества из примера 278 с помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 31). Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 32):  $R_t = 4.68$  мин, 98%е. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.06$  мин;  $m/z = 529$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

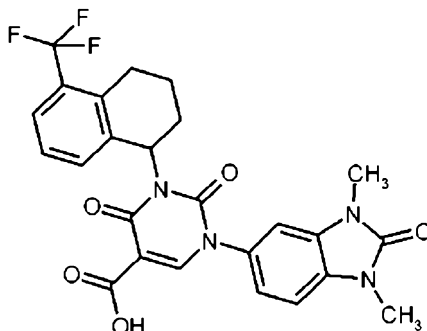
Пример 281. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)





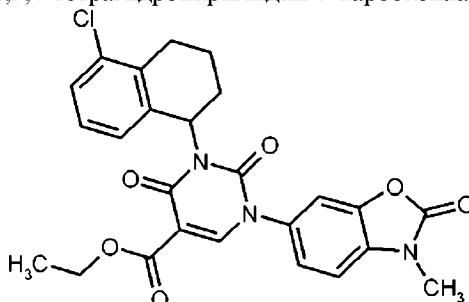
14 мг (0.03 ммоль) соединения из примера 279 размешивали в 1.75 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты 2:1 (об./об.) в течение 2 ч при температуре обратного потока. Реакционную смесь сгустили в вакууме, растворили остаток в ацетонитриле и воде и лиофилизировали. Получили 7 мг (48% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t$ : 1.10 мин;  $m/z$  = 515 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 282. 1-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаген-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 2)



16 мг (0.03 ммоль) соединения из примера 280 размешивали в 2 мл смеси из ледяной уксусной кислоты / концентрированной соляной кислоты 2:1 (об./об.) в течение 2 ч при температуре обратного потока. Реакционную смесь сгустили в вакууме, растворили остаток в ацетонитриле и воде и лиофилизировали. Получили 13 мг (76% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t$  = 1.10 мин;  $m/z$  = 515 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

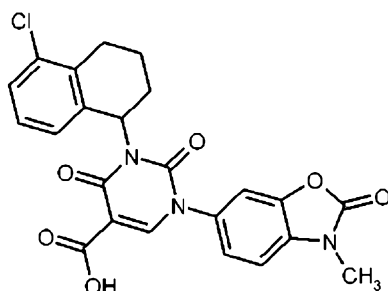
Пример 283. Этил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаген-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



400 мг (1.21 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 28А, 265 мг (1.45 ммоль) 5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаген-1-ола и 538 мг (2.05 ммоль) трифенилфосфина растворили в 5 мл ТГФ и 10 мл ДМФ при комнатной температуре. Добавили 391 мг (1.93 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты (DIAD) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. После добавления небольшого количества 1М водной соляной кислоты смесь растворили в ДМСО и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 11). Получили 300 мг (47% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t$  = 1.13 мин;  $m/z$  = 496 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.64 - 1.81 (m, 1H), 1.93-2.11 (m, 2H), 2.21- 2.42 (m, 1H), 2.51- 2.71 (m, 1H), 2.94 (d, 1H), 3.32 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.14 (br. s., 1H), 6.83 (d, 1H), 6.97 (t, 2H), 7.13 (d, 3H), 8.22 (s, 1H).

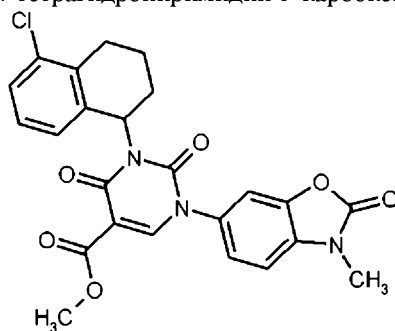
Пример 284. 3-(5-Хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтаген-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



270 мг (0.54 ммоль) этил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 283 перемешивали в 2 мл концентрированной соляной кислоты и 4 мл ледяной уксусной кислоты при температуре обратного потока. После охлаждения смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 200 мг (79% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.14$  мин;  $m/z = 468$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.73 - 1.90 (m, 1H), 2.03 - 2.23 (m, 2H), 2.31-2.51 (m, 1H), 2.63 - 2.80 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.41 (s, 3H), 6.27 (br. s., 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.14 - 7.29 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 12.40 (br. s., 1H).

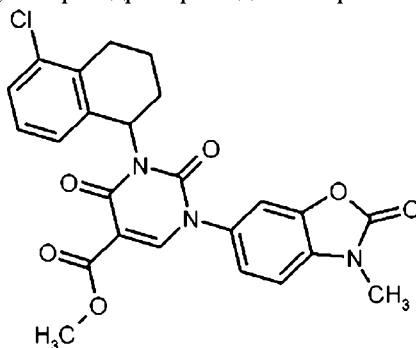
Пример 285. Метил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



50 мг (0.11 ммоль) из примера 284 растворили в 5 мл этанола и смешали с 117 мкл (1.60 ммоль) тионилхлорида. Смесь перемешивали с течение 5 ч при температуре обратного потока, затем сгустили в ротационном выпарном аппарате и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 51 мг (90% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 4):  $R_t = 2.42$  мин;  $m/z = 482$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

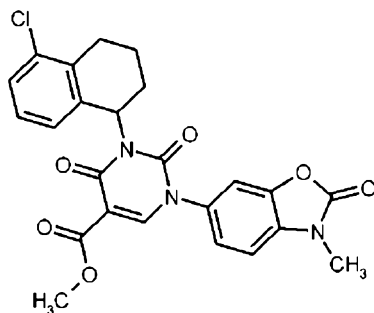
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.80 (q, 1H), 2.01 - 2.21 (m, 2H), 2.30 - 2.50 (m, 1H), 2.63 - 2.79 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.06 - 6.41 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 8.33 (s, 1H).

Пример 286. Метил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



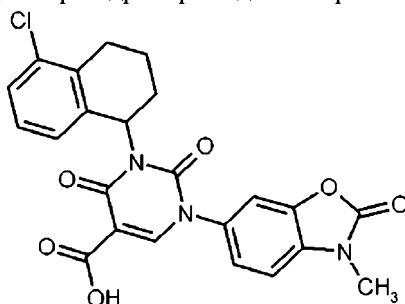
Элюированный первым энантиомер из разделения 152 мг рацематного метил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (пример 285) с помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 29). Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 30):  $R_t = 4.44$  мин, >99%е. Для удаления примесей растворителя полученное вещество еще раз очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 34 мг названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 482$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 287. Метил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (энантиомер 2)



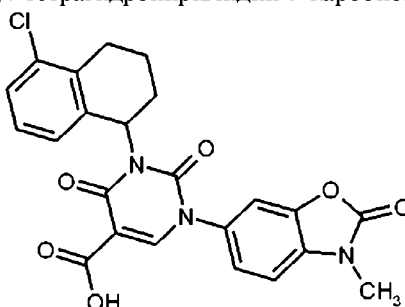
Элюированный последним энантиомер из разделения 152 мг рацематного метил-3-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (пример 285) с помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 29). Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 30):  $R_t = 5.87$  мин, 99%е. Для удаления примесей растворителя полученное вещество еще раз очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 27 мг названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.08$  мин;  $m/z = 482$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 288. 3-(5-Хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



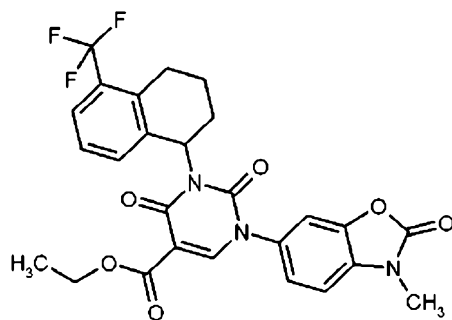
32 мг (66 мкмоль) соединения из примера 286 размешивали в 2 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты 2:1 (об./об.) в течение 2 ч при температуре обратного потока. Смесь вращали, растворили в ацетонитриле и воде и лиофилизировали. Получили 33 мг (92% чистого, 97% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 468$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 289. 3-(5-Хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 2)



25 мг (0.052 ммоль) соединения из примера 287 размешивали в 1.6 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты 2:1 (об./об.) в течение 2 ч при температуре обратного потока. Реакционную смесь сгустили в вакууме, растворили остаток в ацетонитриле и воде и лиофилизировали. Получили 24 мг (93% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 468$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

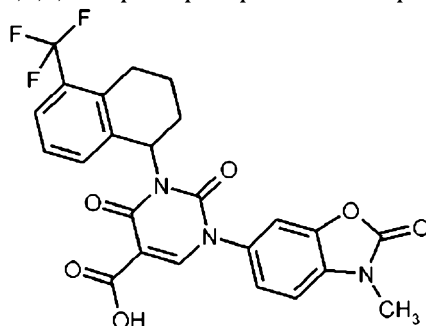
Пример 290. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



217 мг (0.66 ммоль) этил-1-(3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (пример 28А), 170 мг (0.79 ммоль) 5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ола и 292 мг (1.11 ммоль) трифенилфосфина поместили в 3 мл ТГФ и 6 мл ДМФ при комнатной температуре. Добавили 212 мг (1.05 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты (DIAD) и перемешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. После добавления небольшого количества 1М водной соляной кислоты смесь растворили в ДМСО и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 114 мг (33% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.18$  мин;  $m/z = 530$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.65 - 1.80 (m, 1H), 1.98 - 2.11 (m, 2H), 2.21 - 2.39 (d, 1H), 2.73 - 2.91 (d, 1H), 2.93 - 3.04 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.19 (br. s., 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 - 7.20 (m, 4H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 8.22 (s, 1H).

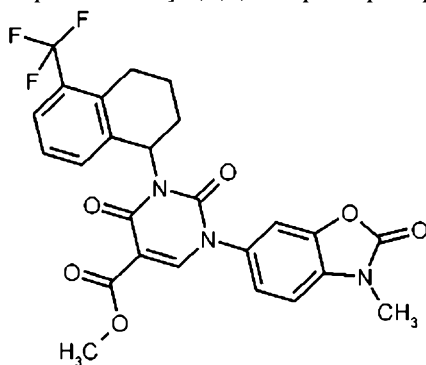
Пример 291. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



95 мг (0.18 ммоль) соединения из примера 290 размешивали в 2 мл концентрированной соляной кислоты и 4 мл ледяной уксусной кислоты в течение 2 ч при температуре обратного потока. После охлаждения реакционную смесь разбавили 5 мл ацетонитрила и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 83 мг (92% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.15$  мин;  $m/z = 502$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.65 - 1.81 (m, 1H), 2.01 - 2.17 (m, 2H), 2.25 - 2.39 (m, 1H), 2.76 - 2.92 (m, 1H), 2.96 - 3.10 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 6.23 (br. s., 1H), 6.99 (d, 1H), 7.04 - 7.22 (m, 4H), 7.44 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.30 (br. s., 1H).

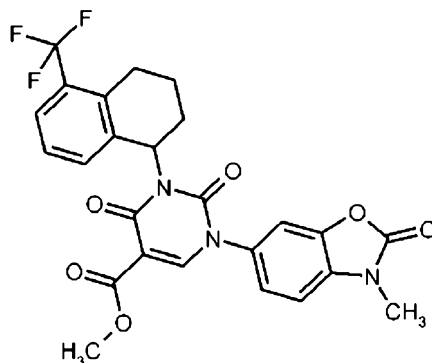
Пример 292. Метил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



60 мг (0.12 ммоль) 1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты из примера 291 растворили в 5 мл метанола и смешали с 131 мкл (1.80 ммоль) тионилхлорида. Смесь перемешивали в течение 7 ч при температуре обратного потока, затем сгустили в ротационном выпарном аппарате и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 60 мг (77% теор. вых.) названного в заго-

ловке соединения с 79%-ной чистотой. ЖХ/МС (метод 28):  $R_t = 3.40$  мин;  $m/z = 516$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 293. Метил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (энантиомер 1)

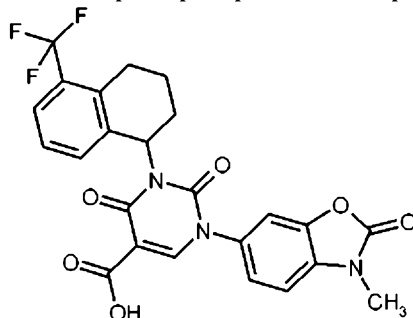


60 мг (0.12 ммоль) рацематного метил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 292 растворили в 3 мл ацетонитрила и растворили в 1 мл этанола и разделили на ИС-колонке Daicel Chiralpak с 40% ацетонитрила и 60% метилтрибутилового эфира. Частично произошла Perezтерификация в этиловый эфир. В качестве первой элюированной фракции получили 14.5 мг названного в заголовке соединения. Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 30):  $R_t = 3.99$  мин, 99%е. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.11$  мин;  $m/z = 516$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.64 - 1.80 (m, 1H), 1.99 - 2.10 (m, 2H), 2.23 - 2.36 (m, 1H), 2.75 - 2.90 (m, 1H), 2.94 - 3.04 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.18 (br. s., 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 - 7.22 (m, 4H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 8.25 (s, 1H).

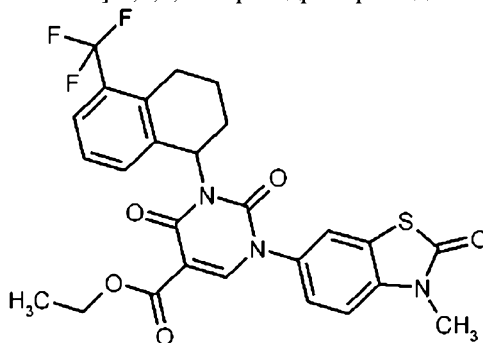
В качестве второй элюированной фракции получили смесь из эпимера названного в заголовке соединения и двух энантиомеров соответствующего этилового эфира (43 мг). Эту смесь больше не подвергали очистке.

Пример 294. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



12 мг (0.02 ммоль) метил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 293 размешивали в 0.4 мл смеси из ледяной уксусной кислоты и концентрированной соляной кислоты в соотношении 2:1 в течение 2 ч при температуре обратного потока. Смесь сгустили, растворили остаток в ацетонитриле / воде и затем лиофилизировали. Получили 11 мг (91% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.12$  мин;  $m/z = 502$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

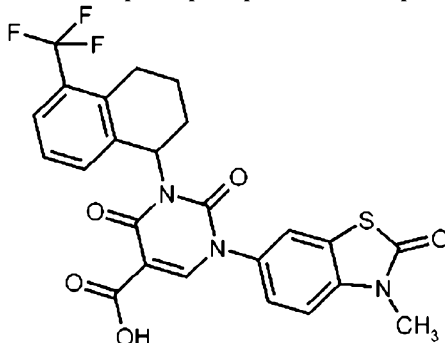
Пример 295. Этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



227 мг (0.66 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (пример 31А), 170 мг (0.79 ммоль) 5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ола и 292.2 мг (1.11 ммоль) трифенилфосфина поместили в 3 мл ТГФ и 6 мл ДМФ при комнатной температуре. Добавили 206 мкл (1.05 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты (DIAD) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. После добавления небольшого количества 1М водной соляной кислоты смесь растворили в ДМСО и разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 196 мг (52% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.23$  мин;  $m/z = 546$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.65 - 1.80 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 2H), 2.23 - 2.38 (m, 1H), 2.75 - 2.90 (m, 1H), 2.94 - 3.05 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.20 (br. s., 1H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.15 - 7.28 (m, 1H), 7.29 - 7.46 (m, 2H), 8.23 (s, 1H).

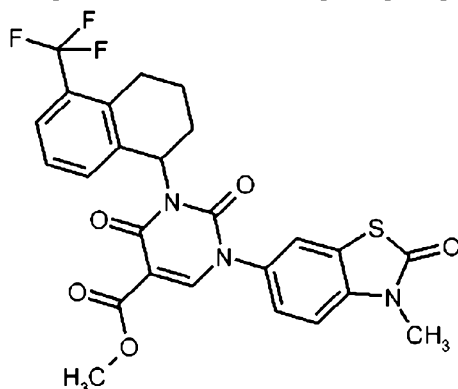
Пример 296. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



120 мг (0.21 ммоль) соединения из примера 295 размешивали в 2 мл ледяной уксусной кислоты и 4 мл концентрированной соляной кислоты в течение 2 ч при температуре обратного потока. Реакционную смесь охладили, разбавили 5 мл ацетонитрила и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 85 мг (78% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.18$  мин;  $m/z = 518$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

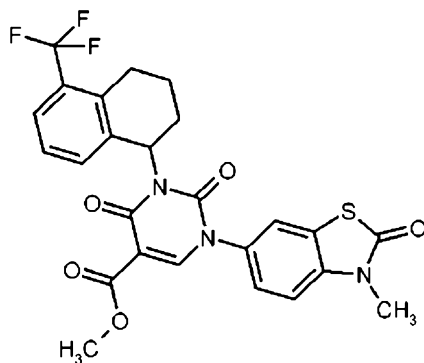
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.74 - 1.90 (m, 1H), 2.10 - 2.25 (m, 2H), 2.40 (q, 1H), 2.83 - 2.99 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 6.32 (br. s., 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.21- 7.35 (m, 2H), 7.44 (br. s., 1H), 7.52 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.38 (br. s, 1H).

Пример 297. Метил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



70 мг (0.14 ммоль) из примера 296 растворили в 5 мл этанола и смешали с 148 мкл (2.03 ммоль) тионилхлорида. Смесь перемешивали с течение 7 ч при температуре обратного потока, затем сгустили в ротационном выпарном аппарате и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 70 мг названного в заголовке соединения 75% чистоты (72% теор. вых.). ЖХ/МС (метод 28):  $R_t = 3.59$  мин;  $m/z = 532$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

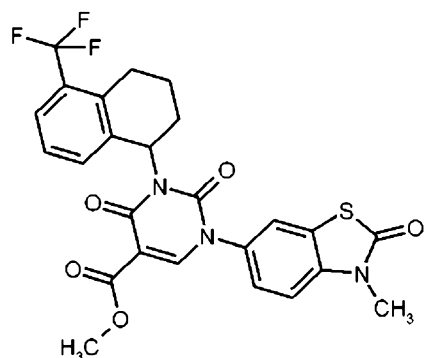
Пример 298. Метил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Элюированный первым энантиомер (24 мг) из разделения 70 мг рацематного вещества из примера 297 с помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 33). Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 34):  $R_t = 6.03$  мин, 99%е. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 532$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.72 - 1.88 (m, 1H), 2.05 - 2.20 (m, 2H), 2.30 - 2.47 (m, 1H), 2.83 - 2.98 (m, 1H), 3.01 - 3.14 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.18 - 6.37 (m, 1H), 7.05 - 7.37 (m, 4H), 7.48 (d, 2H), 8.34 (s, 1H).

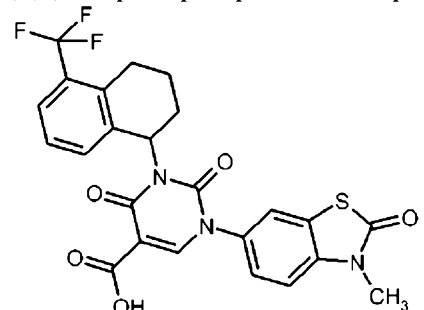
Пример 299. Метил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (энантиомер 2)



Элюированный последним энантиомер (29 мг) из разделения 70 мг рацематного вещества из примера 297 с помощью препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (метод 33). Хиральная аналитическая ВЭЖХ (метод 34):  $R_t = 7.37$  мин 99%е. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 532$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.71 - 1.87 (m, 1H), 2.06 - 2.20 (m, 2H), 2.30 - 2.46 (m, 1H), 2.82 - 2.99 (m, 1H), 3.01 - 3.12 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.28 (br. s., 1H), 7.13 (d, 1H), 7.16 - 7.35 (m, 3H), 7.38 - 7.57 (m, 2H), 8.34 (s, 1H).

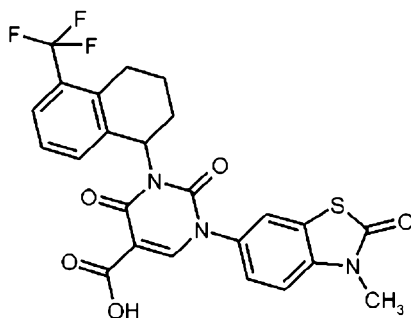
Пример 300. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



22 мг (0.04 ммоль) соединения из примера 298 размешивали с 2 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты в соотношении 2:1 (об./об.) в течение 2 ч при температуре обратного потока. Смесь сгустили в ротационном выпарном аппарате, растворили остаток в ацетонитриле/воде и затем лиофилизировали. Получили 16 мг (75% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.16$  мин;  $m/z = 518$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

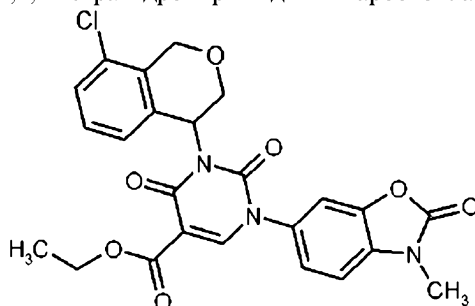
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.74 - 1.90 (m, 1H), 2.11 - 2.24 (m, 2H), 2.31 - 2.46 (m, 1H), 2.84 - 3.00 (m, 1H), 3.04 - 3.15 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 6.32 (br. s., 1H), 7.10 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 4H), 7.38 - 7.49 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.38 (br. s., 1H).

Пример 301. 1-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (энантиомер 2)



27 мг (0.05 ммоль) соединения из примера 299 перемешивали в 2.5 мл ледяной уксусной кислоты/концентрированной соляной кислоты в течение 2 ч при температуре обратного потока. Смесь сгустили в ротационном выпарном аппарате и растворили остаток в ацетонитриле/воде и лиофилизировали. Получили 22 мг (81% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.19$  мин;  $m/z = 518$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

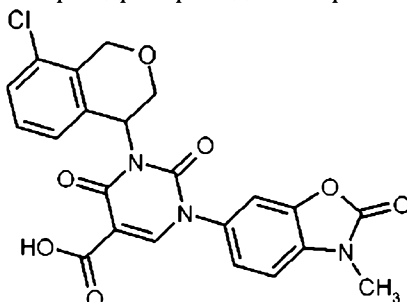
Пример 302. Этил-3-(8-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-4-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (рацемат)



В атмосфере аргона растворили 149.5 мг (0.45 ммоль) этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из примера 28А, 100.0 мг (0.54 ммоль) 8-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-4-ола (пример 120А) и 201.3 мг (0.77 ммоль) трифенилфосфина растворили в 4.8 мл ДМФ и 2.4 мл ТГФ. Добавили 146.0 мг (0.72 ммоль) диизопропилового эфира азodicarбоновой кислоты (DIAD) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Через 2 ч добавили 5 мл водной 1М соляной кислоты и разделили смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 59.0 мг (26% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 1.02$  мин;  $m/z = 498$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.08 - 4.15 (m, 1H), 4.22 - 4.35 (m, 3H), 4.74 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 6.26 - 6.38 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.03 - 7.08 (m, 1H), 7.13 - 7.26 (m, 4H), 8.31 (s, 1H).

Пример 303. 3-(8-Хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-4-ил)-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (рацемат)



50 мг (0.10 ммоль) соединения из примера 302 нагревали в течение 50 мин в 6.7 мл смеси из концентрированной соляной кислоты/ледяной уксусной кислоты 1:2 до температуры обратного потока. После охлаждения до комнатной температуры всю смесь разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 15). Получили 10 мг (21% теор. выхода) названного в заголовке соединения. ЖХ/МС (метод 1):  $R_t = 0.98$  мин;  $m/z = 470$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.41 (s, 3H), 4.17 (dd, 1H), 4.22 - 4.30 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 6.28 - 6.40 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 8.57 (s, 1H).

В. Анализ фармакологической эффективности.

Фармакологическое действие соединений согласно изобретению может быть показано в описанных ниже образцах.



## Сокращения

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH <sub>2</sub>	1-[N-(3-аминобензоил)гистидилпролилфенилаланилгистидиллейцин-N <sup>6</sup> -(2,4-динитрофенил)лизин
AMC	7-амидо-4-метилкумарин
МНП	Мозговой натрийуретический пептид
БСА	бычий сывороточный альбумин
CHAPS	3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат
HEPES	N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота
IC	концентрация ингибирования
MeOSuc	метоксисукцинил
НАДФ	никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат
PBS	буферный раствор фосфата натрия
PEG	полиэтиленгликоль
об/об	соотношение объем к объему (раствора)
w/v	соотношение масса к объему (раствора)

## В-1. Энзиматическое биологическое испытание химазы.

В качестве источников энзимов очищают рекомбинантную химазу человека (экспримируют в НЕК293 клетках) или химазу из языков хомяков. В качестве субстрата для химазы используют Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH<sub>2</sub>. Для биологического испытания соединяют 1 мкл 50-кратного концентрированного раствора испытуемого вещества в ДМСО, 24 мкл раствора ферментов (разбавление 1:80.000 человека или 1:4.000 хомяка) и 25 мкл раствора вещества (финальная концентрация 10 мкМ) в испытуемом буферном растворе (Трис 50 мМ (рН 7.5), хлорид натрия 150 мМ, БСА 0.10%, Chaps 0.10%, глутатион 1 мМ, ЭДТУ 1 мМ) в белой пластине с микротитрами с 384-отверстиями (Greiner Bio-One, Фрикенхаузен, Германия). Инкубируют реакцию в течение 60 мин при 32° и определяют эмиссию флуоресценции при 465 нм после активации с 340 нм в считывающем устройстве флуоресценции, например Tecan Ultra (Тесан, Мэнедорф, Швейцария).

Тестируемое соединение подвергают испытанию на аналогичной пластине с микротитрами с 10 различными концентрациями от 30 мкМ до 1 нМ с двойным определением. Данные нормализуют (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибиции, все компоненты биологического испытания без энзима = 100% ингибиции) и высчитывают значение IC<sub>50</sub> с помощью собственного ПО. Соединения в значении изобретения, которые испытывают в этом биологическом испытании, сдерживают активность химазы при значении IC<sub>50</sub> менее 10 мкМ. Для соединений согласно изобретению характерные значения IC<sub>50</sub> продемонстрированы в следующих табл. 1 и 2:

Таблица 1

Пример №	химаза хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	химаза хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	химаза хомяка IC 50 [нМ]
1	8	117	3	191	16
2	7	118	6	192	5
3	9	119	280	193	8
4	64	120	1025	194	13
5	20	121	3	195	4
8	33	122	2	196	6
9	1500	123	4	197	10
10	1600	124	7	198	54
13	5	125	6	199	8
14	10	126	10	200	4
15	330	127	34	201	7
16	14	128	7	202	4
18	10	129	450	203	20
20	8	130	350	204	39
21	5	131	4	205	3
22	6	132	2	206	3
25	7	133	465	207	4
27	5	134	2	209	13
28	4	135	4	211	20
33	4	136	2	213	18
34	7	137	4	214	20
35	6	138	4	215	26
37	700	139	2	216	183
40	15	140	1	217	1
41	23	141	2	218	4
42	7	142	1	219	5
43	643	143	2	220	6
44	18	144	2	221	10
45	50	145	2	222	12
47	35	146	1	223	3
48	17	147	2	224	2
49	17	148	4	225	4
50	31	149	2	226	3
51	120	150	5	227	2
52	16	151	2	228	14
53	30	152	19	229	4

031222

55	39	153	4	230	170
56	67	154	4	231	21
62	44	155	5	232	6
63	37	156	12	233	470
64	19	157	6	234	270
65	19	158	10	235	9
66	30	159	92	236	5
67	4	160	32	238	45
75	82	161	53	239	490
76	41	162	58	240	67
77	170	163	28	241	2
78	140	164	34	242	40
79	210	165	40	243	6
81	65	166	62	244	2
82		167	91	245	67
83	220	168	49	246	1
86	140	169	370	247	1
89	84	170	20	248	2
94	62	171	17	249	200
95	100	172	27	250	37
96	80	173	110	251	420
97	33	174	44	252	190
99	64	175	8	253	1500
101	24	176	29	254	84
103	27	177	30	255	500
104	2	178	16	256	170
105	64	179	10	257	540
106	56	180	7	258	190
107	29	181	4	259	430
108	76	182	4	260	130
109	24	183	10	261	110
110	150	184	170	262	2100
111	20	185	140	263	38
112		186	23	264	31
113	6	187	4	265	2
114	7	188	4	266	59
115	10	189	3	267	16
116	20	190	140	268	18

Таблица 2

Пример №	химаза хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	химаза хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	химаза хомяка IC 50 [нМ]
269	14	281	1	293	12
270	6	282	88	294	2
271	23	283	40	295	8
272	11	284	11	296	3
273	1100	285	42	297	
274	2	286	37	298	6
275	2300	287	4500	299	120
276	4	288	14	300	2
277	2	289	970	301	33
278	5	290	8	302	19
279	4	291	4	303	9
280	250	292			

В-2. Измерение сжатия на изолированных аортальных кольцах хомяка.

Самцов сирийских хомяков (120-150 г) умерщвляют диоксидом углерода. Препарируют аорту и помещают в ледяной буферный раствор Кребса-Хенселейта. (Состав в ммоль/л: хлористый натрий 112, хлорид калия 5.9, хлорид кальция 2.0, хлорид магния 1.2, дигидрофосфат натрия 1.2, гидрокарбонат натрия 25, глюкоза 11.5). Аорту разрезают на кольца длиной 2 мм, помещают в ванну для органов, заполненную 5 мл буферного раствора Кребса-Хенселейта и подключают к миографу (DMT, Дания). Буферный раствор нагревают до 37°C и заполняют 95% кислородом, 5% диоксида углерода. Для измерения изометрического мышечного сокращения аортальные кольца устанавливают между крючков. Один из крючков был связан с датчиком давления. Второй крючок был подвижным и позволял точную установку предварительной нагрузки согласно протоколу, описанному Mulvanу и Halpern (Circulation Research 1977; 41:19-26).

Для каждого испытания дополнительно проверяли контактность препарата добавлением калийсодержавшего раствора Кребса-Хенселейта (50 ммоль/л KCl). С помощью синтетического пептида ангиотензина 1-18 индуцировали сокращение аортального кольца. Ангиотензин 1-18 независимо от АПФ преобразовывали в ангиотензин II. Затем аортальные кольца инкубировали испытуемым веществом в течение 20 мин и повторили измерения сокращений. Ингибирование химазы представлено в виде снижения сокращений, индуцированных ангиотензином 1-18.

В-3. Изопреналин-индуцированная модель фиброза сердца у хомяка.

Для проведения испытаний брали самцов сирийских хомяков с массой тела 130-160 г. Гипертрофию и фиброз сердца индуцировали ежедневными подкожными инъекциями 20 мг/кг изопrenalина в течение 7 дней. Животные орально за 2 ч до инъекции изопrenalина принимали испытуемое вещество. Контрольную группу соответственно лечили растворителями подкожно и орально. После завершения испытаний извлекали сердца, взвешивали и фиксировали. Фибротическую ткань помечали на гистологических срезах сердца с помощью красного окрашивания Сириусом. Затем фибротическую ткань определили планиметрически.

С. Примеры выполнения фармацевтических композиций.

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать следующим образом в фармацевтические препараты.

Таблетки.

Состав: 100 мг соединения согласно изобретению, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала (натурального), 10 мг поливинилпирролидона (ПВП 25) (фирмы BASF, Людвигсхафен, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Вес таблетки 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус свода 12 мм.

Приготовление.

Смесь из соединения согласно изобретению, лактозы и крахмала гранулируют 5%-м раствором (м/м) ПВП в воде. После высушивания гранулят смешивают со стеаратом магния 5 мин. Эту смесь прессуют обычным прессом для таблетирования (размер таблеток см. выше). В качестве ориентировочного значения для прессования используют усилие пресса 15 кН.

Орально применяемые суспензии.

Состав: 1000 мг соединения согласно изобретению, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel® (ксан-

тановая смола фирмы FMC, Пенсильвания, США) и 99 г воды.

Разовой дозе 100 мг соединения согласно изобретению соответствует 10 мл оральной суспензии.

Приготовление.

Rhodigel превращают в суспензию в этаноле, в суспензию добавляют соединение согласно изобретению. При помешивании добавляют воду. В завершение перемешивают набухший Rhodigel примерно 6 ч.

Орально применяемые суспензии.

Состав: 500 мг соединения согласно изобретению, 2,5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400.

Разовой дозе 100 мг соединения согласно изобретению соответствует 20 мл орального раствора.

Приготовление.

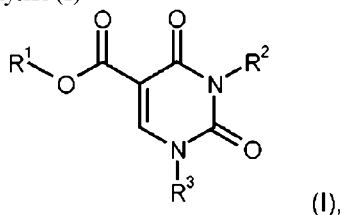
Соединение согласно изобретению превращают в суспензию в смеси из полиэтиленгликоля и полисорбата при перемешивании. Процесс перемешивания продолжают до полного растворения соединения согласно изобретению.

Внутривенный раствор.

Соединение согласно изобретению в концентрации меньше насыщенной растворимости растворяют в физиологически совместимом растворителе (например, изотоническом растворе поваренной соли, растворе глюкозы 5% и/или ПЭГ 400-растворе 30%). Раствор фильтруют в стерильных условиях и разливают в стерильные и непирогенные сосуды для инъекций.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

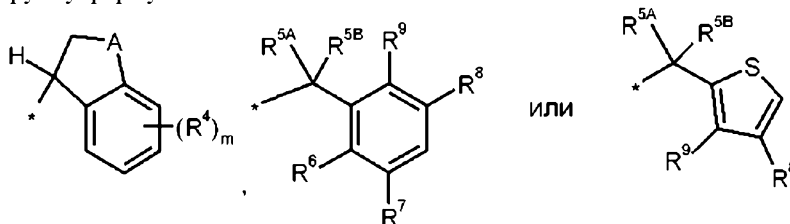
##### 1. Применение соединения формулы (I)



в которой

R<sup>1</sup> означает водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

A означает -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-## или кислород, где ## означает место присоединения к фенильному кольцу,

m означает число 0, 1 или 2,

R<sup>4</sup> означает галоген, диформетил, трифторметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, диформетокси, трифторметокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси,

R<sup>5A</sup> означает водород или дейтерий,

R<sup>5B</sup> означает водород, дейтерий или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил,

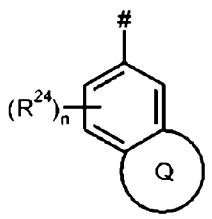
R<sup>6</sup> означает водород или фтор,

R<sup>7</sup> означает водород или фтор,

R<sup>8</sup> означает галоген, диформетил, трифторметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или нитро,

R<sup>9</sup> означает водород, галоген, диформетил, трифторметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, нитро или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилтио,

R<sup>3</sup> означает группу формулы



причем

# означает место присоединения к урацилу-атому азота,

кольцо Q означает 5-7-членный гетероцикл, который содержит один или два кольцевых гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или SO<sub>2</sub> и связан кольцевым атомом углерода или, при необходимости, кольцевым атомом азота, или 5- или 6-членный гетероарил, который содержит до трех одинаковых или различных кольцевых гетероатомов из ряда N, O и/или S, где 5-7-членный гетероцикл и 5- или 6-членный гетероарил могут быть замещены 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, дифторметила, трифторметила, тридеийтерийметила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкила, оксо, гидроксид, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилкарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонила, аминокарбонила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилсульфонила,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил со своей стороны могут быть замещены 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано, трифторметила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкила, гидроксид, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси и 4-7-членного гетероцикла, и

два (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкильных остатка, соединенных с атомом углерода 5-7-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членный карбоцикл,

R<sup>24</sup> означает галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси,

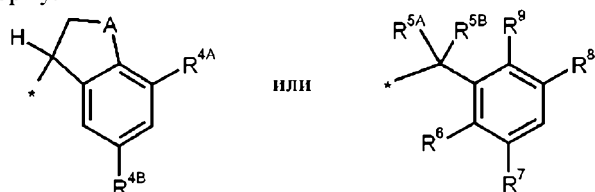
n означает число 0, 1, 2 или 3,

а также его солей для лечения и/или предупреждения нарушений периферического кровообращения.

2. Применение по п. 1, причем используют соединение формулы (I), в которой

R<sup>1</sup> означает водород, метил или этил,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

A означает -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-## или кислород, где ## означает место присоединения к фенильному кольцу,

R<sup>4A</sup> означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

R<sup>4B</sup> означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

при условии, что по меньшей мере один из остатков R<sup>4A</sup> и R<sup>4B</sup> является отличным от водорода,

R<sup>5A</sup> означает водород,

R<sup>5B</sup> означает водород,

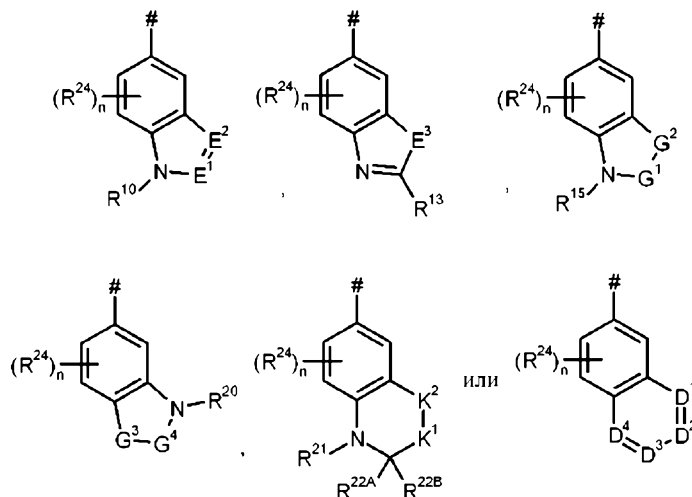
R<sup>6</sup> означает водород,

R<sup>7</sup> означает водород,

R<sup>8</sup> означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

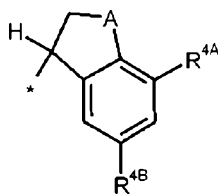
R<sup>9</sup> означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R<sup>3</sup> означает группу формулы



причем

- # означает место присоединения к урацилу-атому азота,  
 $E^1$  означает  $CR^{11}$  или N, где  $R^{11}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ -алкил,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил или аминокарбонил,  
 $E^2$  означает  $CR^{12}$  или N, где  $R^{12}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ -алкил или  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил,  
 $E^3$  означает  $NR^{14}$  или S, где  $R^{14}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ -алкил или  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил,  
 $G^1$  означает  $C=O$  или  $SO_2$ ,  
 $G^2$  означает  $CR^{16A}R^{16B}$ ,  $NR^{17}$ , O или S, где  
 $R^{16A}$  означает водород, фтор,  $(C_1-C_4)$ -алкил или гидроксиль,  
 $R^{16B}$  означает водород, фтор, хлор,  $(C_1-C_4)$ -алкил или трифторметил или  
 $R^{16A}$  и  $R^{16B}$  вместе с атомом углерода, к которому они соответственно присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл,  
 $R^{17}$  означает водород,  $(C_1-C_6)$ -алкил,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил или  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонил, где  $(C_1-C_6)$ -алкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циано,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкила, гидроксиль, трифторметокси,  $(C_1-C_4)$ -алкоксиль, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,  
 $G^3$  означает  $CR^{18A}R^{18B}$ ,  $NR^{19}$ , O или S, где  
 $R^{18A}$  означает водород, фтор,  $(C_1-C_4)$ -алкил или гидроксиль,  
 $R^{18B}$  означает водород, фтор, хлор,  $(C_1-C_4)$ -алкил или трифторметил или  
 $R^{18A}$  и  $R^{18B}$  вместе с атомом углерода, к которому они соответственно присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл,  
 $R^{19}$  означает водород,  $(C_1-C_6)$ -алкил,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил или  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонил, где  $(C_1-C_6)$ -алкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циано,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкила, гидроксиль, трифторметокси,  $(C_1-C_4)$ -алкоксиль, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,  
 $G^4$  означает  $CH_2$ ,  $C=O$  или  $SO_2$ ,  
 $K^1$  означает  $CH_2$  или O,  
 $K^2$  означает  $CH_2$  или O,  
при условии, что только одна из групп  $K^1$  и  $K^2$  означает O,  
 $D^1$ ,  $D^2$ ,  $D^3$  и  $D^4$  независимо друг от друга означают  $CR^{23}$  или N, где  $R^{23}$  означает водород, галоген,  $(C_1-C_6)$ -алкил или  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил,  
при условии, что не более двух групп  $D^1$ ,  $D^2$ ,  $D^3$  и  $D^4$  означают N,  
 $R^{24}$  означает фтор или метил,  
n означает число 0 или 1,  
 $R^{10}$  означает  $(C_1-C_4)$ -алкил или  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил, где  $(C_1-C_4)$ -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циклопропила, циклобутила, гидроксиль, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,  
 $R^{13}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ -алкил или  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил,  
 $R^{15}$  означает водород,  $(C_1-C_6)$ -алкил или  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил, где  $(C_1-C_6)$ -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циклопропила, циклобутила, гидроксиль, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,  
 $R^{20}$  означает водород,  $(C_1-C_6)$ -алкил,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил или  $(C_1-C_4)$ -алкилкарбонил, где  $(C_1-C_6)$ -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циклопропила, циклобутила, гидроксиль, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,  
 $R^{21}$  означает водород,  $(C_1-C_6)$ -алкил,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкил или  $(C_1-C_4)$ -алкилсульфонил,  
 $R^{22A}$  означает водород или  $(C_1-C_4)$ -алкил,  
 $R^{22B}$  означает водород или  $(C_1-C_4)$ -алкил или  
 $R^{22A}$  и  $R^{22B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,  
а также его соли.  
3. Применение по п. 1 или 2, причем используют соединение формулы (I), в которой  
 $R^1$  означает водород,  
 $R^2$  означает группу формулы



причем

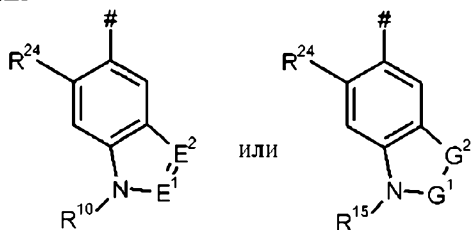
\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

A означает  $-\text{CH}_2-$ ,

$\text{R}^{4\text{A}}$  означает хлор или трифторметил,

$\text{R}^{4\text{B}}$  означает водород,

$\text{R}^3$  означает группу формулы



причем

# означает место присоединения к урацилу-атому азота,

$\text{E}^1$  означает  $\text{CR}^{11}$ , где  $\text{R}^{11}$  означает водород,

$\text{E}^2$  означает N,

$\text{G}^1$  означает  $\text{C}=\text{O}$ ,

$\text{G}^2$  означает  $\text{CR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ ,  $\text{NR}^{17}$ , O или S,

где  $\text{R}^{16\text{A}}$  означает водород, фтор, метил или гидроксиль,

$\text{R}^{16\text{B}}$  означает водород, фтор, метил или трифторметил или

$\text{R}^{16\text{A}}$  и  $\text{R}^{16\text{B}}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

$\text{R}^{17}$  означает водород,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкил или  $(\text{C}_3-\text{C}_5)$ -циклоалкил, где  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циано, циклопропила, циклобутила, гидроксиль, трифторметокси, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуридила и пирролидинила,

$\text{R}^{24}$  означает водород или фтор,

$\text{R}^{10}$  означает  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкил,

$\text{R}^{15}$  означает водород, метил или этил,

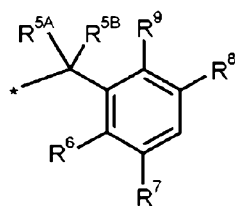
где метил и этил могут быть замещены 1 заместителем, выбранным из группы фтора, трифторметила и циклопропила,

а также его соли.

4. Применение по п. 1 или 2, причем используют соединение формулы (I), в которой

$\text{R}^1$  означает водород,

$\text{R}^2$  означает группу формулы



причем

\* означает место присоединения к урацилу-атому азота,

$\text{R}^{5\text{A}}$  означает водород,

$\text{R}^{5\text{B}}$  означает водород,

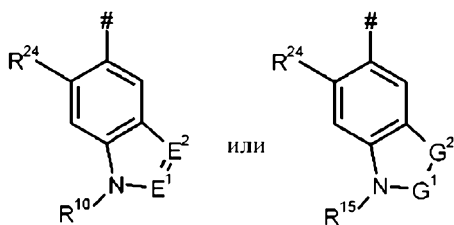
$\text{R}^6$  означает водород,

$\text{R}^7$  означает водород,

$\text{R}^8$  означает фтор, хлор или трифторметил,

$\text{R}^9$  означает фтор, хлор, трифторметил или метил,

$\text{R}^3$  означает группу формулы



причем



# означает место присоединения к урацилу-атому азота,

$E^1$  означает  $CR^{11}$ , где  $R^{11}$  означает водород,

$E^2$  означает N,

$G^1$  означает  $C=O$ ,

$G^2$  означает  $CR^{16A}R^{16B}$ ,  $NR^{17}$ , O или S, где

$R^{16A}$  означает водород, фтор, метил или гидрокси,

$R^{16B}$  означает водород, фтор, метил или трифторметил или

$R^{16A}$  и  $R^{16B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

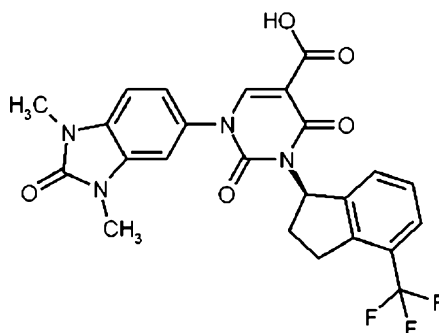
$R^{17}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ -алкил или  $(C_3-C_5)$ -циклоалкил, где  $(C_1-C_4)$ -алкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, трифторметила, циано, циклопропила, циклобутила, гидрокси, трифторметокси, метокси, этокси, азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила и пирролидинила,

$R^{24}$  означает водород или фтор,

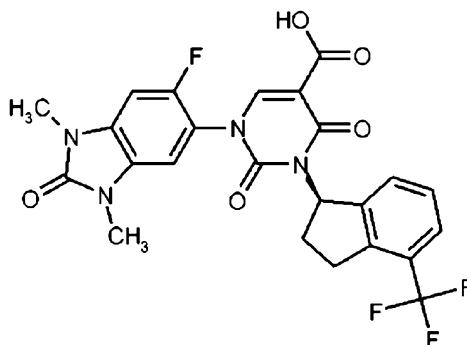
$R^{10}$  означает  $(C_1-C_4)$ -алкил,

$R^{15}$  означает водород, метил или этил, где метил и этил могут быть замещены 1 заместителем, выбранным из группы фтора, трифторметила и циклопропила, а также его соли.

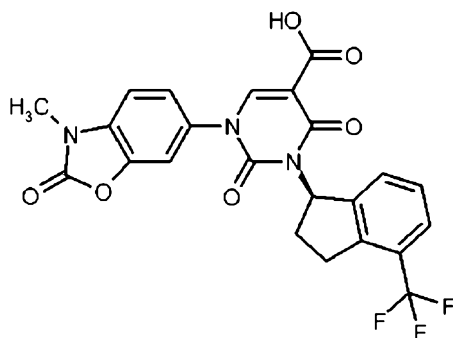
5. Применение по п.1, причем используют соединение формулы (I) с систематическим названием 1-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер) и структурной формулой



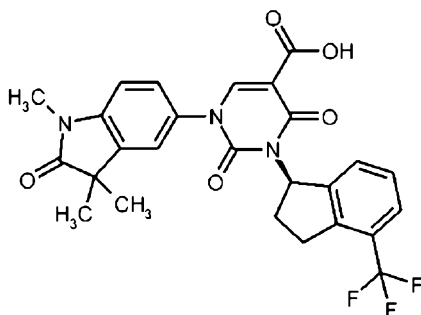
6. Применение по п.1, причем используют соединение формулы (I) с систематическим названием 1-(6-фтор-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер) и структурной формулой



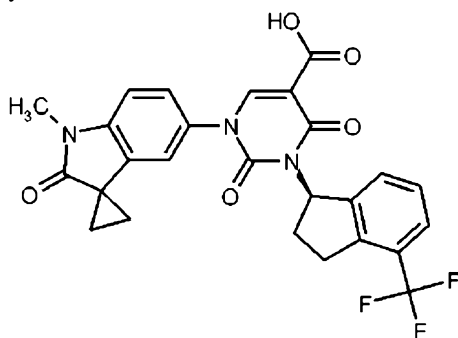
7. Применение по п.1, причем используют соединение формулы (I) с систематическим названием 1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер) и структурной формулой



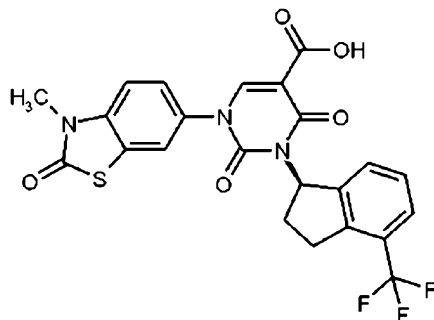
8. Применение по п.1, причем используют соединение формулы (I) с систематическим названием 2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер) и структурной формулой



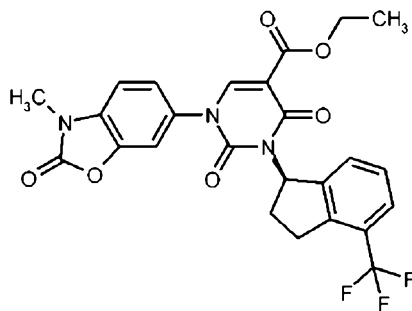
9. Применение по п.1, причем используют соединение формулы (I) с систематическим названием 1-(1'-метил-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-5'-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер) и структурной формулой



10. Применение по п.1, причем используют соединение формулы (I) с систематическим названием 1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензотиазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (R-энантиомер) и структурной формулой



11. Применение по п.1, причем используют соединение формулы (I) с систематическим названием этил-1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2,4-диоксо-3-[(1R)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (R-энантиомер) и структурной формулой



12. Лекарственное средство для лечения и/или предупреждения нарушений периферического кровообращения, содержащее соединение, определенное в любом из пп.1-11.

