



УКРАЇНА

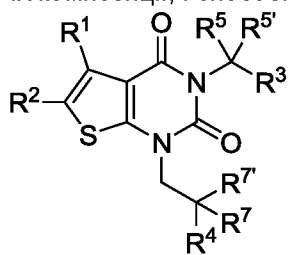
(19) **UA** (11) **123760** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 31/519** (2006.01)**A61K 31/38** (2006.01)**C07D 495/04** (2006.01)**C07D 497/04** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	a 2017 03473	(72) Винахідник(и):	Харріман Джеральдін С. (US), Массе Крейг Е. (US), Харвуд Джеймс (US), Бхат Сатеш (US), Грінвуд Джеремі Роберт (US)
(22) Дата подання заявки:	09.11.2012	(73) Володілець (володільці):	ГІЛІАД АПОЛЛО, ЛЛС, 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	03.06.2021	(74) Представник:	Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/651,878, 61/615,092, 61/559,023, 61/675,513	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 0640606 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]), 01.03.1995 NOBUO CHO ET AL., "Thieno[2, 3- d]pyrimidine-3-acetic Acids A New Class of Nonpeptide Endothelin Receptor Antagonists", CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 01.11.1998, vol. 46, no. 11, ISSN 0009-2363, pages 1724 - 1737 JEFFREY W. CORBETT, "Review of recent acetyl-CoA carboxylase inhibitor patents: mid- 2007 - 2008", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, 01.07.2009, vol. 19, no. 7, ISSN 1354-3776, pages 943 - 956 US 2008/287465 A1 (TUMEY LAWRENCE N [US], et al.), 20.11.2008 US 2007/208040 A1 (ELZEIN ELFATIH [US], et al.), 06.09.2007 EP 2351743 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]), 03.08.2011 US 2006039943 A1 (APPLEBAUM SHALOM W [IL], et al.), 23.02.2006 US 2005124636 A1 (SHARMA SHUBH D [US], et al.), 09.06.2005 US 6180635 B1 (CHESHIRE DAVID [GB], et al.), 30.01.2001 US 2003187254 A1 (PERRY DAVID A [US], et al.), 02.10.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	25.05.2012, 23.03.2012, 11.11.2011, 25.07.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	US, US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заяву:	11.12.2017, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	02.06.2021, Бюл.№ 22		
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	a201406462, 09.11.2012		

(54) СПОЛУКА (ВАРІАНТИ) ТА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ СПОЛУКУ**(57) Реферат:**

UA 123760 C2

У даному винаході запропоновані сполуки, які придатні для застосування як інгібіторів ацетил-КоА-карбоксилази (ACC), що містять їх композиції, і способи, в яких їх застосовують.



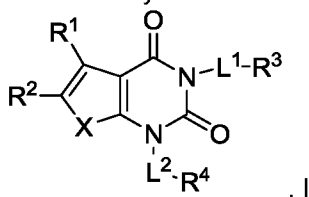
Даний винахід претендує на пріоритет на підставі попередньої заявки на патент США № 61/559023, поданої 11 листопада 2011 року, попередньої заявки на патент США № 61/615092, поданої 23 березня 2012 року, попередньої заявки на патент США № 61/651878, поданої 25 травня 2012 року, і попередньої заявки на патент США № 61/675513, поданої 25 липня 2012, зміст яких включено в дану заявку у всій повноті за допомогою посилань.

Ожиріння є колосальною проблемою для охорони здоров'я. Тяжкість ожиріння, що виміряна по зниженню кількості років життя дорослої людини з поправкою на її якість, перевершила тяжкість куріння і стала найсерйознішою причиною смертності, якій можна запобігти. У США приблизно 34 % дорослого населення страждає від ожиріння, у 1999 році ця частка становила 31 %, а в період від 1960 до 1980 років - приблизно 15 %. Ожиріння підвищує рівень смертності, викликаній усіма можливими причинами, у чоловіків і жінок різного віку і всіх расових та етнічних груп. Ожиріння також призводить до соціальної стигматизації та дискримінації, що істотно знижує якість життя. Хронічні захворювання, що виникають в результаті ожиріння, щорічно обходяться економіці США більше ніж в 150 мільярдів доларів, що стягуються відповідно до законодавства про медичне обслуговування при захворюваннях, пов'язаних з надмірною вагою. Крім того, приблизно половина популяції з ожирінням і 25 % загальної популяції страждають від метаболічного синдрому, стану, пов'язаного з центральним ожирінням, гіпертензією, підвищеним рівнем тригліцеридів в плазмі, зниженим рівнем холестерину ЛПВЩ і інсулінорезистентністю, що підвищує ризик виникнення діабету 2 типу (T2DM), інсульту і коронарної хвороби серця. [Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9: 267, 2005].

Правильна дієта і фізичні навантаження, використовувані навіть спільно з доступною в даний час фармакотерапією, не забезпечують достатній рівень зниження ваги, необхідний для довгострокової сприятливої дії. В даний час в США схвалено лише декілька лікарських засобів проти ожиріння, інгібітор всмоктування жиру орлістат (Xenical[®]), антагоніст 5-HT_{2C} лоркасерін (Belviq[®]) і комбінована терапія з використанням фентерміну/топірамату (Qsymia[®]). Нажаль, низька ефективність і небажані побічні ефекти в шлунково-кишковому тракті обмежують застосування орлістату. Хірургія може бути ефективною, але тільки у пацієнтів з екстремально високими значеннями індексу маси тіла (ІМТ), і низька ефективність хірургії обмежує кількість пацієнтів, яких можна лікувати за допомогою цього способу, приблизно 200 тисячами людей на рік. Більшість лікарських засобів проти ожиріння, що знаходяться на стадії клінічних випробувань, розроблені для зниження кількості споживаних калорій за допомогою центральної дії в ЦНС (наприклад, засоби, що знижують апетит, і агенти, що забезпечують відчуття ситості). Проте, FDA негативно ставиться до агентів, що діють на ЦНС, через їх низьку ефективність і спостережуваних/потенційних профілів побічних ефектів.

Зростаюча проблема ожиріння і відсутність безпечних і ефективних лікарських засобів для його лікування, визначають високу потребу в нових лікарських засобах для лікування вказаного стану та причин, що лежать в його основі.

Автори цього винаходу виявили, що сполуки згідно з даним винаходом і такі, що містять їх фармацевтичні композиції, є ефективними інгібіторами ацетил-КоА-карбоксилази (ACC). Зазначені сполуки мають загальну формулу I:



або являють собою фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки, де кожна змінна, така, як визначено і описано в цій заявці.

Сполуки відповідно до даного винаходу і такі, що містять їх фармацевтично прийнятні композиції, придатні для лікування ряду захворювань, порушень або станів, пов'язаних з регулюванням вироблення або окислення жирних кислот. Зазначені захворювання, порушення і стан включають такі, що описані в цій заявці.

Сполуки, що запропоновані в даному винаході, також придатні для дослідження ферментів ACC при ряді біологічних і патологічних явищ; для дослідження внутрішньоклітинних шляхів сигнальної трансдукції, що протікають в ліпогенних тканинах; для порівняльної оцінки нових інгібіторів ACC або інших регуляторів рівня жирних кислот *in vitro* або *in vivo*.

На Фігурі 1 зображено криві інгібування ферментів для сполуки I-158 відносно ACC1 і ACC2.

На Фігурі 2 зображено результати дослідження теплового зсуву для сполуки I-97.

На Фігурі 3 зображено результати дослідження теплового зсуву для сполук I-1, I-158, I-174 і сорафену А.

На Фігурі 4 зображено результати клітинного дослідження включення [^{14}C] ацетату в клітини НерG2 для сполук I-158, I-174 і CP640186.

На Фігурі 5 зображено результати дослідження життєздатності ракових клітин LnCAP для I-158 і сорафену А.

На Фігурі 6 зображено криві інгібування ферментів для сполуки I-181 відносно ACC1 і ACC2 in vitro.

На Фігурі 7 зображено пригнічення синтезу жирних кислот в клітинах Нер-G2 при використанні сполуки I-181, що виміряне по включенню [^{14}C]-ацетату.

На Фігурі 8 зображено пригнічення синтезу жирних кислот у щурів при використанні сполуки I-181, що має значення ED₅₀ менше 0,3 мг/кг.

На Фігурі 9 зображено результати дослідження дихального коефіцієнта (ДК), в якому вимірювали співвідношення кількостей вироблюваного CO₂ і споживаного O₂ у щурів, при використанні сполуки I-181 в дозах 30 і 100 мг/кг маси тіла.

На Фігурі 10 зображено результати дослідження дихального коефіцієнта (ДК), в якому вимірювали співвідношення кількостей вироблюваного CO₂ і споживаного O₂ у щурів, при використанні сполуки I-181 в дозах 3, 10 і 30 мг/кг маси тіла.

На Фігурі 11 зображено результати експерименту з визначення набору ваги при ожирінні, що викликане дією з високим вмістом жирів (DIO), у щурів, яким вводили 3, 10 або 30 мг/кг I-181.

На Фігурі 12 зображено результати експерименту з визначення рівня зниження інсуліну, в якому щурам з ожирінням, що викликане дією з високим вмістом жирів (DIO), вводили 3, 10 або 30 мг/кг I-181.

На Фігурі 13 зображено результати експерименту по визначенню рівнів холестерину і тригліцеридів в печінці, в якому щурам з ожирінням, що викликане дією з високим вмістом жирів (DIO), вводили 3, 10 або 30 мг/кг I-181.

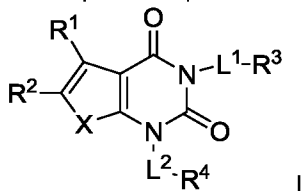
На Фігурі 14 зображено результати експерименту з визначення смертності клітин в печінковоклітинних пухлинних лініях дикого типу та p53 мутантних клітинних лініях (НерG2 і НерВ3) після введення сполуки I-246.

На Фігурі 15 зображено результати експерименту з визначення смертності клітин в пухлинній лінії аденокарциноми простати людини, чутливої до андрогенів (LNCaP) після введення сполуки I-159 або сорафену А.

На Фігурі 16 зображено результати експерименту з визначення синтезу жирних кислот (ЖК) у щурів після введення сполуки I-278. Зазначені результати показують, що зниження синтезу ЖК залежне від дози.

1. Загальний опис сполук відповідно до даного винаходу:

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано інгібітори ACC. У деяких варіантах реалізації зазначені сполуки включають сполуки формули I



або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

X являє собою -O-, -S- або -NR-;

R¹ являє собою водень або C₁₋₄аліфатичну групу, можливо заміщену одним або більше атомами галогенів, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R або -SO₂R;

R² являє собою галоген, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R або Ну, де Ну вибраний з 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки; або

R¹ і R² об'єднані з утворенням можливо заміщеного 4-7-членного частково ненасиченого карбоциклічного або гетероциклічного, бензо- або 5-6-членного гетероарильного конденсованого кільця;

кожен R незалежно являє собою водень, дейтерій або можливо заміщену групу, вибрану з C₁₋₆аліфатичної групи, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного карбоциклічного кільця, фенілу, 8-10-членного біциклічного ароматичного карбоциклічного

кільця; 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить

5 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

кожен з L^1 і L^2 незалежно являє собою ковалентний зв'язок або можливо заміщений 1-6-членний лінійний або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг;

R^3 являє собою водень, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)RN(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$ або можливо заміщене кільце, що вибрано з фенілу або 5-6-членного гетероарилу, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

R^4 являє собою водень або можливо заміщене кільце, вибрано з 3-8-членного моноциклічного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 4-8-членного моноциклічного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, фенілу, 8-10-членного біциклічного арильного кільця, 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

20 2. Сполуки та визначення:

Сполуки відповідно до даного винаходу включають сполуки, які загалом описані вище, вони додатково проілюстровані класами, підкласами і речовинами, що описані у даній заявці. Якщо не вказано інше, слід використовувати визначення, що наведені далі. Для завдань цього винаходу хімічні елементи визначені відповідно до Періодичної таблиці елементів у версії CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Крім того, загальні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, і "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, зміст яких включено в дану заяву у всій повноті за допомогою посилань.

Термін "аліфатичний" або "аліфатична група", що використовується в даному описі, позначає лінійний (тобто нерозгалужений) або розгалужений заміщений або незаміщений вуглеводневий ланцюг, який є повністю насиченим або містить один або більше ділянок ненасиченості, або моноциклічний вуглеводень або біциклічний вуглеводень, який є повністю насиченим або містить одну або більше ділянок ненасиченості, але не є ароматичним (який також називають в даному описі "карбоцикл", "циклоаліфатична група" або "циклоалкіл"), і має одне місце приєднання до залишку молекули. Якщо не вказано інше, аліфатичні групи містять 1-6 аліфатичних атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації аліфатичні групи містять 1-5 аліфатичних атомів вуглецю. В інших варіантах реалізації аліфатичні групи містять 1-4 аліфатичних атомів вуглецю. В інших варіантах реалізації аліфатичні групи містять 1-3 аліфатичних атомів вуглецю, а в інших варіантах реалізації аліфатичні групи містять 1-2 аліфатичних атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації "циклоаліфатична група" (або "карбоцикл" або "циклоалкіл") належить до моноциклічного C_3 - C_6 вуглеводню, який є повністю насиченим або містить один або більше ділянок ненасиченості, але не є ароматичним, що має одне місце приєднання до залишку молекули. Відповідні аліфатичні групи включають, але не обмежуються ними, лінійні або розгалужені заміщені або незаміщені алкільні, алкенільні, алкінільні групи та їх гібриди, такі як (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл або (циклоалкіл)алкеніл.

Термін "нижчий алкіл" належить до C_{1-4} лінійної або розгалуженої алкільної групи. Типовими алкільними групами є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл і трет-бутіл.

Термін "нижчий галогеналкіл" належить до C_{1-4} лінійної або розгалуженої алкільної групи, заміщеної одним або більше атомами галогенів.

Термін "гетероатом" позначає один або більше атомів, вибрані з кисню, сірки, азоту, фосфору або кремнію (включаючи будь-яку окислену форму атомів азоту, сірки, фосфору або кремнію; четвертинну форму будь-якого основного атому азоту або атому азоту, який може містити замісники в гетероциклічному кільці, наприклад, N (як в 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як у піролідинілі) або NR^+ (як у N-заміщеному піролідинілі)).

Термін "ненасичений", використовуваний в даному описі, означає, що фрагмент має одну або більше ділянок ненасиченості.

Використовуваний в даному описі термін "двовалентний C_{1-8} (або C_{1-6}) насичений або ненасичений лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг" належить до двовалентних

алкіленових, алкеніленових і алкініленових ланцюгів, які є лінійними або розгалуженими, як визначено в даному описі.

Термін "алкілен" належить до двовалентної алкільної групи. "Алкіленовий ланцюг" являє собою поліметиленову групу, тобто $-(CH_2)_n-$, де n являє собою позитивне ціле число, переважно від 1 до 6, від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або від 2 до 3. Заміщений алкіленовий ланцюг являє собою поліметиленову групу, в якій один або більше атомів водню в метилені замінено на замісник. Відповідні замісники включають замісники, що описані нижче для заміщеної аліфатичної групи.

Термін "алкенілен" належить до двовалентної алкенільної групи. Заміщений алкеніленовий ланцюг являє собою поліметиленову групу, що містить щонайменше один подвійний зв'язок, в якій один або більше атомів водню замінено на замісник. Відповідні замісники включають замісники, що описані нижче для заміщеної аліфатичної групи.

Використовуваний в даному описі термін "циклопропіленіл" належить до двовалентної

циклопропільної групи, що має наступну структуру:

Використовуваний в даному описі термін "циклобутиленіл" належить до двовалентної

циклобутильної групи, що має наступну структуру:

Використовуваний в даному описі термін "оксетаніл" належить до двовалентної

оксетанільної групи, що має наступну структуру:

Термін "галоген" означає F, Cl, Br або I.

Термін "арил", використовуваний окремо або в складі більш великого фрагмента, такого як "аралкіл", "аралкокси" або "арилоксіалкіл", належить до моноциклічних або біциклічних систем кілець, що містить від п'яти до чотирнадцяти членів в кільці, де щонайменше одне кільце в системі є ароматичним, а кожне кільце в системі містить від 3 до 7 членів в кільці. Термін "арил" можна використовувати взаємозамінно з терміном "арильне кільце".

Термін "арил", використовуваний окремо або в складі більш великого фрагмента, такого як "аралкіл", "аралкокси" або "арилоксіалкіл", належить до моноциклічних і біциклічних систем кілець, що містить від п'яти до десяти членів у кільці, де щонайменше одне кільце в системі є ароматичним, і кожне кільце в системі містить від трьох до семи членів в кільці. Термін "арил" можна використовувати взаємозамінно з терміном "арильне кільце". У конкретних варіантах реалізації цього винаходу "арил" належить до ароматичної системи кілець, включаючи, але не обмежуючись ними, феніл, біфеніл, нафтил, антрацил і т.д., яка може містити один або більше замісників. Також в об'єм терміну "арил", використовуваного в даному описі, включена група, в якій ароматичне кільце конденсовано з одним або більше неароматичними кільцями, така як інданіл, фталімідил, нафтимідил, фенантридиніл або тетрагідронафтил і т.д.

Терміни "гетероарил" і "гетероар-", використовувані окремо або в складі більш великого фрагменту, наприклад, "гетероаралкіл" або "гетероаралкокси", належать до груп, що містить від 5 до 10 атомів в кільці, переважно 5, 6 або 9 атомів в кільці; містить 6, 10 або 14 π -електронів у вигляді циклічної системи; і містить на додаток до атомів вуглецю від одного до п'яти гетероатомів. Термін "гетероатом" належить до атомів азоту, кисню або сірки і включає будь-яку окислену форму атомів азоту або сірки і будь-яку четвертинну форму основного атому азоту. Гетероарильні групи включають без обмежень тісніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазол, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індолізиніл, пуриніл, нафтиридиніл і птеридиніл. Терміни "гетероарил" і "гетероарил-", що використовуються в цьому описі, також включають групи, в яких гетероароматичне кільце конденсоване з одним або більше арильними, циклоаліфатичними або гетероциклічними кільцями, де радикал або місце приєднання розташовані при гетероароматичному кільці. Необмежуючі приклади включають індоліл, ізоіндоліл, бензотісініл, бензофураніл, дибензофураніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, циноліл, фталазиніл, хіназоліл, хіноксалініл, 4Н-хінолізиніл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл і піридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильна група може бути моно- або біциклічною. Термін "гетероарил" можна використовувати взаємозамінно з термінами "гетероарильне кільце", "гетероарильна група" або "гетероароматична група", в кожний із зазначених термінів включені можливо заміщені кільця. Термін "гетероаралкіл" належить до алкільної групи, заміщеної гетероарилом, де алкільний і гетероарильний фрагменти незалежно є можливо заміщеними.

Використовувані в цьому описі терміни "гетероцикл", "гетероциклі", "гетероциклічний радикал" і "гетероциклічне кільце" використовують взаємозамінно, і вони належать до стабільного 5-7-членного моноциклічного або 7-10-членного біциклічного гетероциклічного фрагмента, який є насиченим або частково ненасиченим, який містить на додаток до атомів вуглецю один або більше, переважно від одного до чотирьох гетероатомів, таких як визначено вище. При використанні відносно атома кільця гетероциклу термін "азот" включає заміщений атом азоту. Наприклад, в насиченому або частково ненасиченому кільці, що містить 0-3 гетероатоми, вибрані з кисню, сірки або азоту, атом азоту може являти собою N (як в 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як у піролідінілі) або +NR (як у N-заміщеному піролідінілі).

Гетероциклічне кільце може бути приєднано до сусідньої групи через будь-який гетероатом або атом вуглецю, якщо це призводить до утворення стабільної структури, будь-який з атомів кільця може бути необов'язково заміщений. Приклади зазначених насичених або частково ненасичених гетероциклічних радикалів включають без обмежень тетрагідрофураніл, тетрагідроізофеніл, піролідініл, піперидініл, піролініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, оксазолініл, піперазиніл, діоксоланіл, діазепініл, оксазепініл, тіазепініл, морфолініл і хінуклідину. Терміни "гетероцикл", "гетероциклі", "гетероциклічне кільце", "гетероциклічна група", "гетероциклічний фрагмент" і "гетероциклічний радикал" використовують в даному описі взаємозамінно, і вони також включають групи, в яких гетероциклічне кільце конденсоване з одним або більше арильними, гетероарильними або циклоаліфатичними кільцями, такі як індолініл, 3H-індоліл, хроманіл, фенантридиніл або тетрагідрохінолініл, де радикал або місце приєднання розташоване при гетероциклічному кільці. Гетероциклічна група може бути моно- або біциклічною. Термін "гетероцикліалкіл" належить до алкільної групи, заміщеної гетероциклілом, де алкільний і гетероциклільний фрагменти незалежно є можливо заміщеними.

Використовуваний в даному описі термін "частково ненасичений" належить до кільцевому фрагменту, який містить щонайменше один подвійний або потрійний зв'язок. Передбачається, що термін "частково ненасичений" охоплює кільця, що містять декілька ділянок ненасиченості, але не включає арильний або гетероарильний фрагменти, такі як визначено в даному описі.

Згідно до даного опису сполуки відповідно до даного винаходу можуть містити "можливо заміщені" фрагменти. В цілому, термін "заміщений", використовуваний спільно з визначенням "можливо" або без нього, означає, що один або більше атомів водню в зазначеному фрагменті замінені на відповідний замісник. Якщо не вказано інше, "можливо заміщена група" може містити відповідний замісник при кожному положенні групи, при якому може міститися замісник, і, якщо більш ніж одне положення у зазначеній структурі може бути заміщено більш ніж одним замісником, вибраним з зазначених груп, то замісники можуть бути однаковими або різними при кожному положенні. Комбінації замісників, що передбачаються в даному винаході, переважно являють собою комбінації, які призводять до утворення стабільних і хімічно дозволених сполук. Термін "стабільний", використовуваний в даному описі, належить до сполук, які по суті не зазнають змін під впливом умов, що використовуються для їх отримання, виявлення, а в конкретних варіантах реалізації їх виділення, очищення та застосування для однієї або більше завдань, описаних в даній заявці.

Відповідні одновалентні замісники при атомі вуглецю, який може містити замісники, в "можливо заміщеній" групі незалежно являють собою галоген; $-(CH_2)_{0-4}R$; $-(CH_2)_{0-4}OR$; $-O(CH_2)_{0-4}R$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-CH=CHPh$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -піридил, який може бути заміщений R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)R$; $-N(R)C(S)R$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)NR_2$; $-N(R)C(S)NR_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)OR$; $-N(R)N(R)C(O)R$; $-N(R)N(R)C(O)NR_2$; $-N(R)N(R)C(O)OR$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R$; $-C(S)R$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR_3$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2$; $-C(S)NR_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2$; $-C(O)N(OR)R$; $-C(O)C(O)R$; $-C(O)CH_2C(O)R$; $-C(NOR)R$; $-(CH_2)_{0-4}SSR$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R$; $-S(O)_2NR_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R$; $-N(R)S(O)_2NR_2$; $-N(R)S(O)_2R$; $-N(OR)R$; $-C(NH)NR_2$; $-P(O)_2R$; $-P(O)R_2$; $-OP(O)R_2$; $-OP(O)(OR)_2$; SiR_3 ; $-(C_{1-4}$ лінійний або розгалужений алкілен) $O-N(R)_2$, або $-(C_{1-4}$ лінійний або розгалужений алкілен) $C(O)ON-(R)_2$, де кожен R може бути зміщеним, як визначено нижче, і незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6-членне гетероарильне кільце) або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або, незважаючи на наведене вище визначення, два незалежних R° спільно з сусіднім(и) атомом(ами) утворюють 3-12-членне насичене,

частково ненасичене або арильне моно- або біциклічне кільце, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, яке може бути зміщеним так, як визначено нижче.

Відповідні одновалентні замісники при R° (або при кільці, утвореному в результаті об'єднання двох незалежних R° спільно з сусідніми атомами) незалежно являють собою галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$, $-(\text{галоген}-R^\circ)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$, $-O(\text{галоген}-R^\circ)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$, $-NO_2$, $-SiR^\circ_3$, $-OSiR^\circ_3$, $-C(O)SR^\circ$, $-(C_{1-4} \text{ лінійний або розгалужений алкілен})C(O)OR^\circ$ або $-SSR^\circ$, де кожен R° є незаміщеним, або якщо перед ним використовують термін "галоген", то заміщений лише одним або більше атомами галогенів, і незалежно вибраний з C_{1-4} аліфатичної групи, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. Відповідні двовалентні замісники при насиченому атомі вуглецю в R° включають $=O$ і $=S$.

Відповідні двовалентні замісники при насиченому атомі вуглецю в "можливо заміщений" групі включають наступні групи: $=O$, $=S$, $=NNR^*2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ або $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, де кожен R^* незалежно вибраний з водню, C_{1-6} аліфатичної групи, яка може бути заміщеною, як визначено нижче, або незаміщеного 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. Відповідні двовалентні замісники, з'єднані з віцинальними атомами, вуглецю, які можуть містити замісники, в "можливо заміщений" групі включають: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, де кожен R^* незалежно вибраний з водню, C_{1-6} аліфатичної групи, яка може бути заміщеною, як визначено нижче, або незаміщеного 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

Відповідні замісники при аліфатичній групі в R^* включають галоген, $-R^\circ$, $-(\text{галоген}-R^\circ)$, $-OH$, $-OR^\circ$, $-O(\text{галоген}-R^\circ)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\circ$, $-NH_2$, $-NHR^\circ$, $-NR^\circ_2$ або $-NO_2$, де кожен R° є незаміщеним, або якщо перед ним використовують термін "галоген", то він заміщений лише одним або більше атомами галогенів, і незалежно являє собою C_{1-4} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

Відповідні замісники при атомі азоту, який може містити замісники, в "можливо заміщений" групі включають $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ або $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; де кожен $R^\dagger$ незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, яка може бути заміщеною, як визначено нижче, незаміщений $-OPh$ або заміщене 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або, незважаючи на наведене вище визначення, два незалежних $R^\dagger$ спільно з сусіднім(и) атомом(ами) утворюють незаміщене 3-12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моно- або біциклічне кільце, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

Відповідні замісники при аліфатичній групі $R^\dagger$ незалежно являють собою галоген, $-R^\circ$, $-(\text{галоген}-R^\circ)$, $-OH$, $-OR^\circ$, $-O(\text{галоген}-R^\circ)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\circ$, $-NH_2$, $-NHR^\circ$, $-NR^\circ_2$ або $-NO_2$, де кожен R° є незаміщеним, або якщо перед ним використовують термін "галоген", то він заміщений лише одним або більше атомами галогенів, і незалежно являє собою C_{1-4} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

Використовуваний в даному описі термін "фармацевтично прийнятна сіль" належить до солей, які за результатами ретельного медичного дослідження придатні для застосування в контакт з тканинами людини або менш великих тварин, не викликаючи небажану токсичність, роздратування, алергічну відповідь і т.д., і мають придатне співвідношення користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в даній галузі техніки. Наприклад, С.М. Бердж з співавторами (S.M. Berge et al.) докладно описали фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, зміст якої включено в дану заявку за допомогою посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук відповідно до даного винаходу включають солі, отримані з відповідних неорганічних і органічних кислот та основ. Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних солей приєднання кислот є солі аміногрупи, що отримані з використанням неорганічних кислот, таких як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і перхлорна кислота, або органічних кислот, таких як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або за допомогою інших методів, які у даній області техніки, таких як іонообмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипат, альгінат,

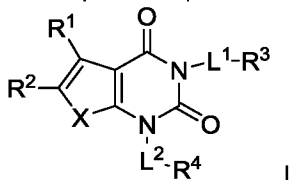
аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідріодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валератну сіль і т.д.

Солі, що отримані з відповідних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію та $N^+(C_{1-4}\text{алкіл})_4$. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію і т.д. Додаткові фармацевтично прийнятні солі включають, якщо їх застосування можливе, нетоксичні катіони амонію, четвертинні катіони амонію і аміни та протиіони, такі як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат.

Якщо не вказано інше, слід розуміти, що структури, які зображені в даному описі, включають всі ізомерні (наприклад, енантіомерні, діастереомерні і геометричні (або конформаційні)) форми зазначеної структури; наприклад, R і S-конфігурації кожного з асиметричних центрів, Z і E-ізомери подвійних зв'язків і Z і E-конформаційні ізомери. Таким чином, окремі стереохімічні ізомери, а також енантіомерні, діастереомерні суміші та суміші геометричних (або конформаційних) ізомерів сполук відповідно до даного винаходу включені в обсяг даного винаходу. Якщо не вказано інше, всі таутомерні форми сполуки відповідно до даного винаходу включені в обсяг даного винаходу. Крім того, якщо не вказано інше, передбачається, що структури, які зображені в даному описі, включають сполуки, що відрізняються тільки наявністю одного або більше атомів, збагачених одним з ізоотопів. Наприклад, сполуки, що мають структури відповідно до даного винаходу, в яких водень замінений на дейтерій або тритій, а атом вуглецю замінений на атом вуглецю, збагачений ^{13}C або ^{14}C , включені в обсяг даного винаходу. Зазначені сполуки є, наприклад, відповідними засобами для аналізу, зондами для біологічних досліджень або терапевтичними агентами відповідно до даного винаходу. У конкретних варіантах реалізації кінцева група, R^1 , у запропонованих сполуках містить один або більше атомів дейтерію.

3. Опис типових варіантів реалізації

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновані інгібітори АСС. У деяких варіантах реалізації зазначені сполуки включають сполуки формули I



або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

X являє собою -O-, -S- або -NR-;

R^1 являє собою водень або C_{1-4} аліфатичну групу, можливо заміщену одним або більше атомами галогенів, -OR, -SR, -N(R) $_2$, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R) $_2$, -N(R)C(O)N(R) $_2$, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R) $_2$, -N(R)SO $_2$ R, -SO $_2$ N(R) $_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO $_2$ R;

R^2 являє собою галоген-R, -OR, -SR, -N(R) $_2$, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R) $_2$, -N(R)C(O)N(R) $_2$, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R) $_2$, -N(R)SO $_2$ R, -SO $_2$ N(R) $_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO $_2$ R або Ну, де Ну вибраний з 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероатомного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероатомного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

або R^1 і R^2 об'єднані з утворенням можливо заміщеного 4-7-членного частково ненасиченого карбоциклічного або гетероциклічного, бензо- або 5-6-членного гетероарильного конденсованого кільця;

кожен R незалежно являє собою водень або можливо заміщену групу, вибрану з C_{1-6} аліфатичної групи, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного карбоциклічного кільця, фенілу, 8-10-членного біциклічного ароматичного карбоциклічного кільця; 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з

азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

кожен з L^1 і L^2 незалежно являє собою ковалентний зв'язок або можливо заміщений 1-6-членний лінійний або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг; або

5 циклопропіленільну, циклобутиленільну або оксетанільну групу;

R^3 являє собою водень, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ або можливо заміщене кільце, що вибране з фенілу або 5-6-членного гетероарилу, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню

10 або сірки; і

R^4 являє собою водень або можливо заміщене кільце, вибране з 3-8-членного моноциклічного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 4-8-членного моноциклічного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, фенілу, 8-10-членного біциклічного арильного кільця, 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

У конкретних варіантах реалізації, якщо L^2 являє собою ковалентний зв'язок, то R^4 не є атомом водню. У конкретних варіантах реалізації група $-L^2-R^4$ не є алкілом, якщо R^2 являє собою незаміщений алкіл. У конкретних варіантах реалізації група об'єднана група $-L^1-R^3$ не є незаміщеним алкілом. У конкретних варіантах реалізації R^1 не є групою $-CH_2C(O)N(R)V$, де V являє собою арильне або гетероарильне кільце, якщо об'єднана група $-L^1-R^3$ являє собою незаміщений алкіл.

25 Згідно з наведеним вище загальним визначенням X являє собою $-O-$, $-S-$ або $-NR-$. У конкретних варіантах реалізації X являє собою $-O-$. У конкретних варіантах реалізації X являє собою $-S-$. У деяких варіантах реалізації X являє собою $-NR-$. У конкретних варіантах реалізації X являє собою $-NH-$.

Згідно з наведеним вище загальним визначенням R^1 являє собою водень або

30 C_{1-4} аліфатичну групу, можливо заміщену одним або більше атомами галогенів, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ або $-SO_2R$. У конкретних варіантах реалізації R^1 являє собою водень. У деяких варіантах реалізації R^1 являє собою C_{1-4} аліфатичну групу. У деяких варіантах реалізації R^1 являє собою метил. У деяких варіантах реалізації R^1 являє собою

35 трифторметил.

Згідно з наведеним вище загальним визначенням R^2 являє собою галоген, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ або $-SO_2R$ або Hu , де Hu вибраний з 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою галоген. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою метил. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою трифторметил. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою фтор. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою хлор. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою бром. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою йод. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою $-C(O)OR$ або $-C(O)N(R)_2$. У деяких варіантах реалізації R^2 являє собою Hu .

50 Згідно з наведеним вище загальним визначенням Hu вибраний з 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації Hu являє собою 4-8-членне насичене або частково ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації Hu являє собою 5-6-членне моноциклічне гетероароматичне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації Hu являє собою 8-10-

членне біциклічне гетероароматичне кільце, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації H_u являє собою оксазоліл.

У деяких варіантах реалізації R^1 і R^2 об'єднані з утворенням можливо заміщеного 4-7-членного частково ненасиченого карбоциклічного кільця. У деяких варіантах реалізації R^1 і R^2 об'єднані з утворенням можливо заміщеного 4-7-членного частково ненасиченого карбоциклічного або гетероциклічного, бензо- або 5-6-членного гетероарильного конденсованого кільця.

Згідно з наведеним вище загальним визначенням R^3 являє собою водень, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ або можливо заміщене кільце, що вибране з фенілу або 5-6-членного гетероарилу, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У конкретних варіантах реалізації R^3 являє собою $-CN$, $-OR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2R$ або можливо заміщене кільце, що вибране з фенілу або 5-6-членного гетероарилу, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації R^3 являє собою $-OR$. У деяких варіантах реалізації R^3 являє собою $-C(O)OR$. У деяких варіантах реалізації R^3 являє собою феніл або тетразоліл.

Згідно з наведеним вище загальним визначенням кожен R незалежно являє собою водень або можливо заміщену групу, вибрану з C_{1-6} аліфатичної групи, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного карбоциклічного кільця, фенілу, 8-10-членного біциклічного ароматичного карбоциклічного кільця; 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

У конкретних варіантах реалізації кожен R незалежно являє собою водень або можливо заміщену групу, вибрану з C_{1-6} аліфатичної групи, 3-8-членного ненасиченого або частково ненасиченого моноциклічного карбоциклічного кільця. У деяких варіантах реалізації кожен R незалежно являє собою водень або можливо заміщену C_{1-6} аліфатичну групу.

Згідно з наведеним вище загальним визначенням кожен з L^1 і L^2 незалежно являє собою ковалентний зв'язок або можливо заміщений 1-6-членний лінійний або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг або циклопропіленільну, циклобутиленільну або оксетанільну групу. У конкретних варіантах реалізації L^1 являє собою C_{1-3} лінійний або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг. У деяких варіантах реалізації L^1 являє собою лінійний або розгалужений двовалентний C_2 вуглеводневий ланцюг. У деяких варіантах реалізації L^1 являє собою лінійний або розгалужений двовалентний C_3 вуглеводневий ланцюг. У деяких варіантах реалізації L^1 являє собою циклопропіленільну, циклобутиленільну або оксетанільну групу.

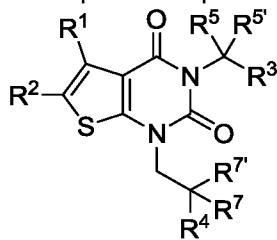
У деяких варіантах реалізації L^2 являє собою можливо заміщений C_{1-3} лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг. У деяких варіантах реалізації L^2 являє собою можливо заміщений C_2 лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг. У деяких варіантах реалізації L^2 являє собою можливо заміщений C_3 лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг.

Згідно з наведеним вище загальним визначенням R^4 являє собою водень або можливо заміщене кільце, що вибране з 3-8-членного моноциклічного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 4-8-членного моноциклічного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, фенілу, 8-10-членного біциклічного арильного кільця, 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

У конкретних варіантах реалізації R^4 являє собою водень. У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою можливо заміщене 5-6-членне моноциклічне насичене або частково ненасичене кільце. У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою можливо заміщене 5-6-членне моноциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою можливо заміщений феніл. У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою можливо заміщене 10-членне біциклічне арильне кільце. У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою можливо заміщене 5-6-членне моноциклічне гетероарильне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою

можливо заміщене 8-10-членне біциклічне гетероарильне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули II



II

або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

R¹ являє собою водень або C₁-аліфатичну групу, можливо заміщену одним або більше атомами галогенів, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R;

R² являє собою галоген, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R або Ну, де Ну вибраний з 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки; або R¹ і R² об'єднані з утворенням можливо заміщеного 4-7-членного частково ненасиченого карбоциклічного або гетероциклічного, бензо- або 5-6-членного гетероарильного конденсованого кільця;

кожен R незалежно являє собою водень або можливо заміщену групу, вибрану з C₁-аліфатичної групи, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного карбоциклічного кільця, фенілу, 8-10-членного біциклічного ароматичного карбоциклічного кільця; 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

R³ являє собою водень, галоген, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂ або можливо заміщене кільце, що вибране з фенілу або 5-6-членного гетероарилу, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

R⁴ являє собою можливо заміщене фенільне або нафтільне кільце;

кожен з R⁵ і R⁵' незалежно являє собою -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R⁵ і R⁵' об'єднані з утворенням циклопропіленільної, циклобутиленільної або оксетанільної групи; і

кожен з R⁷ і R⁷' незалежно являє собою водень, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R⁷ і R⁷' об'єднані з утворенням 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного карбоциклічного кільця або 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

Згідно з наведеним вище загальним визначенням кожен з R⁵ і R⁵' незалежно являє собою -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R⁵ і R⁵' об'єднані з утворенням циклопропіленільної, циклобутиленільної або оксетанільної групи.

У деяких варіантах реалізації кожен з R⁵ і R⁵' являє собою -R, де -R не є атомом водню. У деяких варіантах реалізації кожен з R⁵ і R⁵' являє собою метил. У деяких варіантах реалізації R⁵ і R⁵' об'єднані з утворенням циклопропіленільної, циклобутиленільної або оксетанільної групи. У деяких варіантах реалізації R⁵ і R⁵' об'єднані з утворенням циклобутиленільної групи.

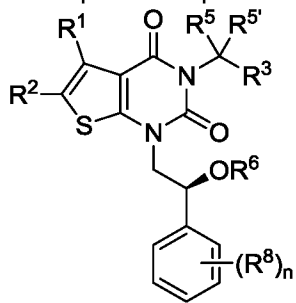
Згідно з наведеним вище загальним визначенням кожен з R⁷ і R⁷' незалежно являє собою водень, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R⁷ і R⁷' об'єднані з утворенням 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного

карбоциклічного кільця або 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

У конкретних варіантах реалізації один з R^7 і $R^{7'}$ являє собою водень, а інший представляє собою -OR. У деяких варіантах реалізації один з R^7 і $R^{7'}$ являє собою водень, а інший представляє собою ізопропоксид. У деяких варіантах реалізації R^7 і $R^{7'}$ об'єднані з утворенням 3-6-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного карбоциклічного кільця. У деяких варіантах реалізації R^7 і $R^{7'}$ об'єднані з утворенням 4-6-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації один з R^7 і $R^{7'}$ являє собою водень, а інший представляє собою -OR, де в зазначеному випадку R являє собою 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації один з R^7 і $R^{7'}$ являє собою водень, а інший представляє собою -OR, де в зазначеному випадку R являє собою оксетан, тетрагідрофуран або тетрагідропіран.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули II, де кожна змінна така, як описано для варіантів реалізації формули I вище, або як описано в наведених варіантах реалізації, окремо або в комбінації.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули III



III

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^1 являє собою водень або C_{1-4} -аліфатичну групу, можливо заміщену одним або більше атомами галогенів, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R;

R^2 являє собою галоген, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R^1 і R^2 об'єднані з утворенням можливо заміщеного 4-7-членного частково ненасиченого карбоциклічного або гетероциклічного, бензо- або 5-6-членного гетероарильного конденсованого кільця;

кожен R незалежно являє собою водень або можливо заміщену групу, вибрану з C_{1-6} -аліфатичної групи, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного карбоциклічного кільця, фенілу, 8-10-членного біциклічного ароматичного карбоциклічного кільця; 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

R^3 являє собою водень, галоген, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂ або можливо заміщене кільце, що вибрано з фенілу або 5-6-членного гетероарилу, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

кожен з R^5 і $R^{5'}$ незалежно являє собою -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R^5 і $R^{5'}$ об'єднані з утворенням циклопропіленільної, циклобутиленільної або оксетанільної групи;

R^6 являє собою -R, -C(O)N(R)₂ або -C(O)R;

кожен R^8 незалежно вибраний з галогену, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ або дейтерію; і

n дорівнює 0-5.

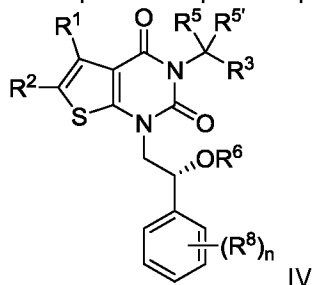
У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули III, де кожна змінна така, як описано для варіантів реалізації формули I або II вище.

У конкретних варіантах реалізації R^6 являє собою водень. У конкретних варіантах реалізації R^6 являє собою ізопропіл.

Згідно з наведеним вище загальним визначенням кожен. У конкретних варіантах реалізації кожен R^8 незалежно вибраний з галогену, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ або дейтерію. У конкретних варіантах реалізації кожен R^8 являє собою галоген.

Згідно з наведеним вище загальним визначенням n дорівнює 0-5. У конкретних варіантах реалізації n дорівнює 0. У деяких варіантах реалізації n дорівнює 1-2.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули IV



IV

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^1 являє собою водень або C₁₋₄аліфатичну групу, можливо заміщену одним або більше атомами галогенів, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R або -SO₂R;

R^2 являє собою галоген, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R^1 і R^2 об'єднані з утворенням можливо заміщеного 4-7-членного частково ненасиченого карбоциклічного або гетероциклічного, бензо- або 5-6-членного гетероарильного конденсованого кільця;

кожен R незалежно являє собою водень або можливо заміщену групу, вибрану з C₁₋₆аліфатичної групи, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного карбоциклічного кільця, фенілу, 8-10-членного біциклічного ароматичного карбоциклічного кільця; 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

R^3 являє собою водень, галоген, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂ або можливо заміщене кільце, вибране з фенілу або 5-6-членного гетероарилу, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

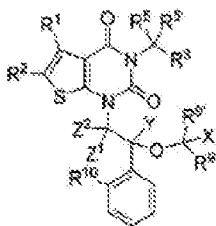
кожен CR⁵ і R^{5'} незалежно являє собою -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R⁵ і R^{5'} об'єднані з утворенням циклопропіленільної, циклобутиленільної або оксетанільної групи; і

R^6 являє собою -R, -C(O)N(R)₂ або -C(O)R;

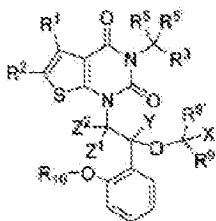
кожен R^8 незалежно вибраний з галогену, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ або дейтерію; і n дорівнює 0-5.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули IV, де кожна змінна така, як описано для варіантів реалізації формули I або II вище.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули V-i або V-ii:



V-i



V-ii

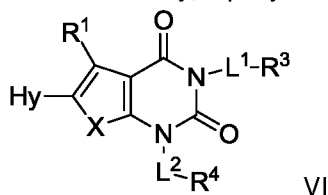
або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 , R^3 , R^5 , R^5' такі, як описано для варіантів реалізації формули I вище; і

кожен CR^1 , R^9 і R^9 незалежно являє собою CH_3 або CD_3 ;

кожен CX , Y , Z^1 і Z^2 незалежно являє собою H або D ; і

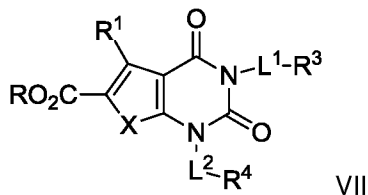
R^{10} являє собою CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, CF_2H , CH_2CD_3 , CD_2CH_3 або CD_2CD_3 .

- 5 У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули I, де R^2 являє собою Hu , в результаті чого утворено сполуку формули VI



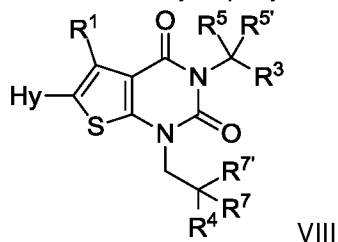
або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожен з X , L^1 , L^2 , R^1 , R^3 , R^4 і Hu такий, як визначено вище і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

- 10 У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули I, де R^2 являє собою $-C(O)OR$, в результаті чого утворено сполуку формули VII



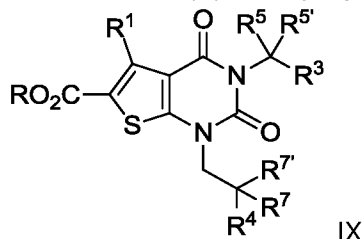
або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожен з X , L^1 , L^2 , R , R^1 , R^3 і R^4 такий, як визначено вище і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

- 15 У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули II, де R^2 являє собою Hu , в результаті чого утворено сполуку формули VIII



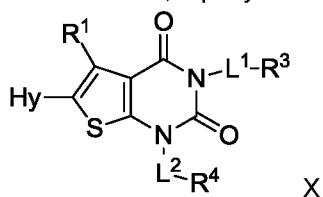
або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожен з R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5' , R^7 , R^7' і Hu такий, як визначено вище і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

- 20 У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули II, де R^2 являє собою $-C(O)OR$, в результаті чого утворено сполуку формули IX



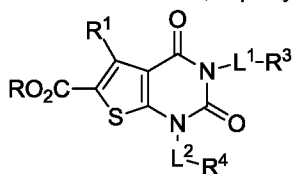
або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожен з R , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5' , R^7 і R^7' такий, як визначено вище і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

- 25 У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули VI, де X являє собою S , в результаті чого утворено сполуку формули X



або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожен з L^1 , L^2 , R^1 , R^3 , R^4 і Hu такий, як визначено вище і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули VII, де X являє собою S, в результаті чого утворено сполуку формули XI

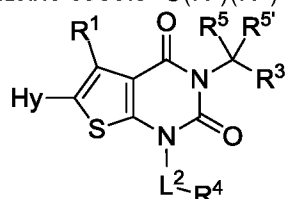


5

XI

або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожен з L^1 , L^2 , R , R^1 , R^3 і R^4 такий, як визначено вище і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули X, де L^1 являє собою $-C(R^5)(R^{5'})-$, в результаті чого утворено сполуку формули XII



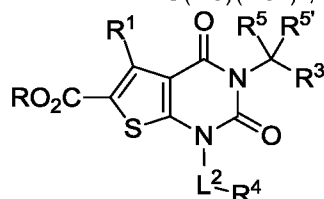
10

XII

або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожен з L^2 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$ і Hu такий, як визначено вище і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули XI, де L^1 являє собою $-C(R^5)(R^{5'})-$, в результаті чого утворено сполуку формули XIII

15

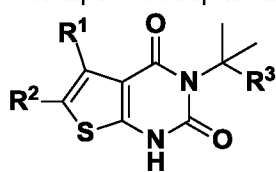


XIII

або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожен з L^2 , R , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$ і R^4 такий, як визначено вище і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

20

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули XIV

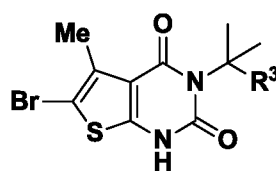


XIV

або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожен з R^1 , R^2 і R^3 такий, як визначено вище або описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

25

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули XIV, де R^1 являє собою метил, а R^2 являє собою бром, в результаті чого утворено сполуку формули XV

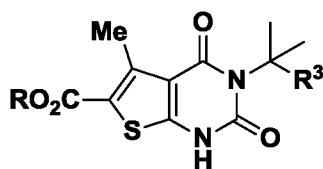


XV

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^3 такий, як визначено вище і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

30

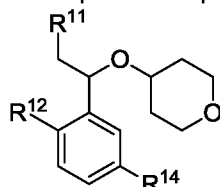
У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули XIV, де R^1 являє собою метил, а R^2 являє собою $-C(O)OR$, в результаті чого утворено сполуку формули XVI



XVI

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^3 такий, як визначено вище і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, від окремо і в комбінації.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули XVII:



XVII

де:

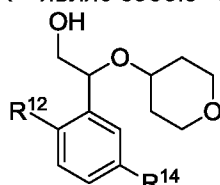
R^{11} вибраний з групи, що складається з -OH, галогену і -OS(O)₂R;

R^{12} являє собою -R¹³ або -OR¹³;

R^{13} являє собою лінійну або розгалужену C₁₋₄аліфатичну групу; і

R^{14} являє собою водень або галоген.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули XVII, де R^{11} являє собою -OH, в результаті чого утворено сполуку формули XVIII:



XVIII

де кожен R^{12} , R^{13} і R^{14} такий, як визначено вище для формули XVII і описано для варіантів реалізації, запропонованих у цій заявці, окремо і в комбінації.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано сполуку формули XVIII, де R^{12} вибраний з групи, що складається з метилу, етилу, метокси і етокси.

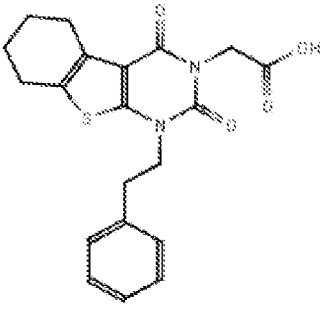
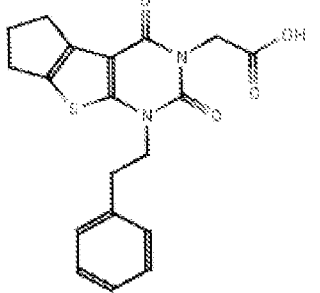
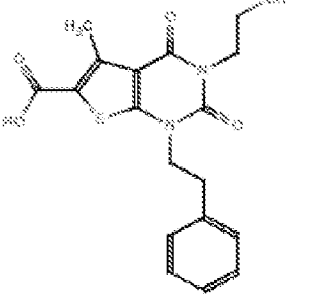
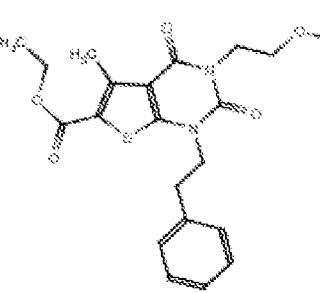
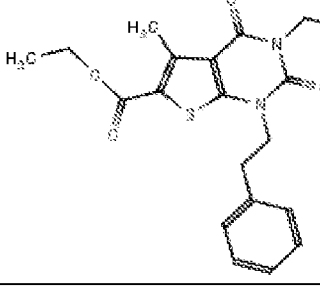
Типові сполуки формули I наведені нижче у Таблиці 1:

Таблиця 1

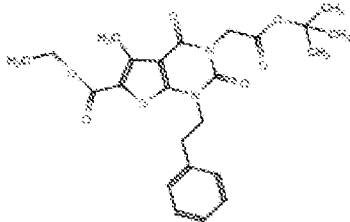
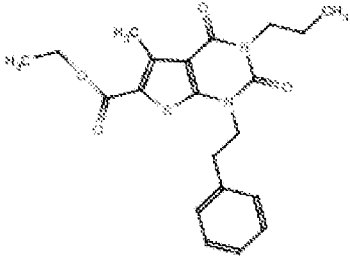
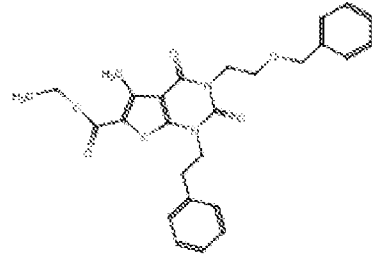
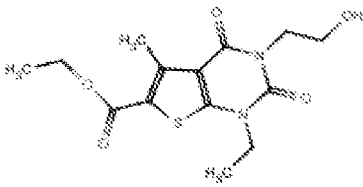
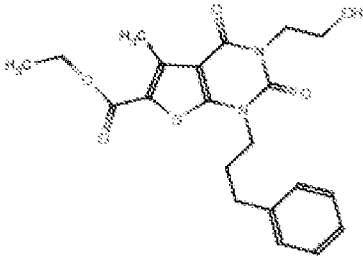
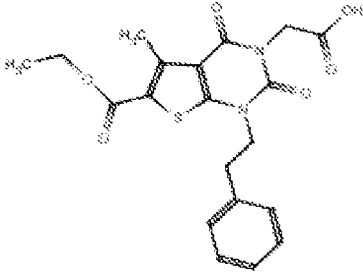
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-1		403 (M+1)
I-2		399 (M+1)

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-3		385 (M+1)
I-4		371 (M+1)
I-5		375 (M+1)
I-6		417 (M+1)
I-7		387 (M+1)

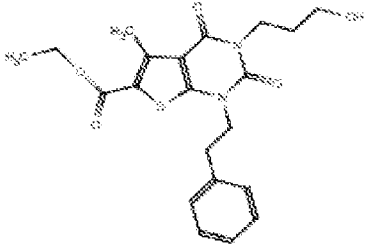
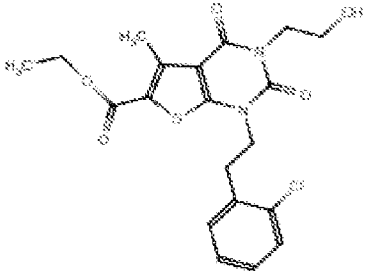
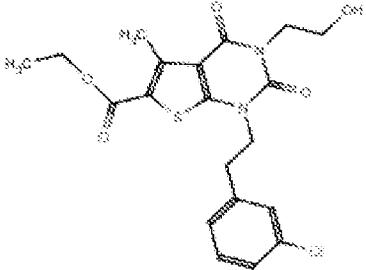
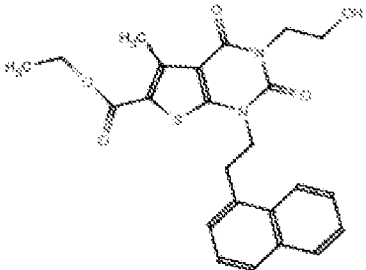
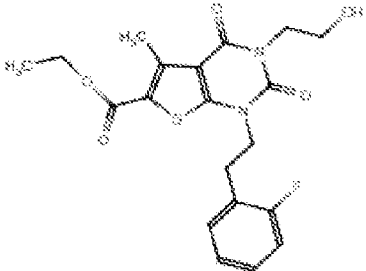
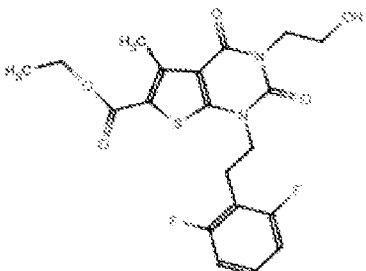
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-8		495 (M+Na)
I-9		401 (M+1)
I-10		493 (M+1)
I-11		327 (M+1)
I-12		417 (M+1)
I-13		417 (M+1)

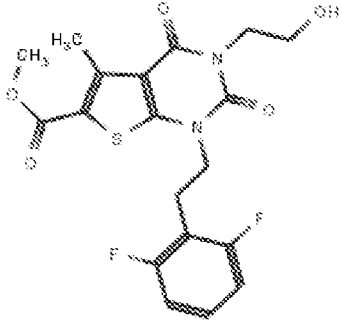
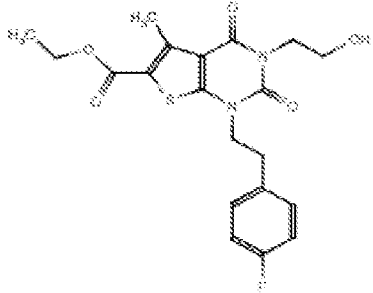
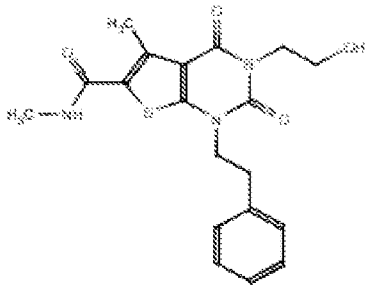
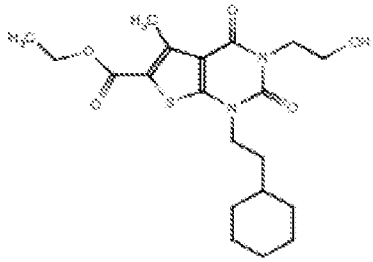
Типові сполуки Формули І

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-14		416 (M+1)
I-15		439 (M+1)
I-16		439 (M+1)
I-17		437 (M+1)
I-18		402 (M+1)

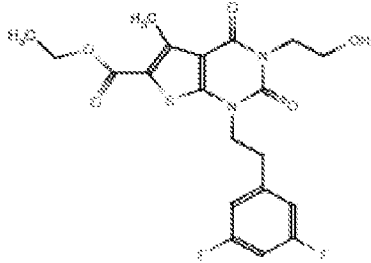
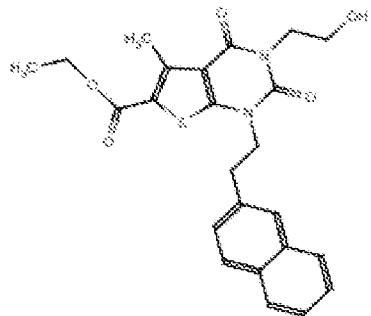
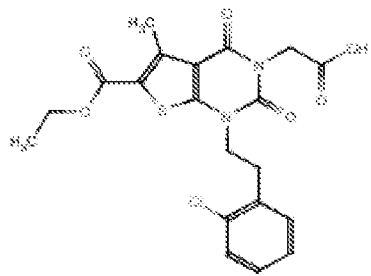
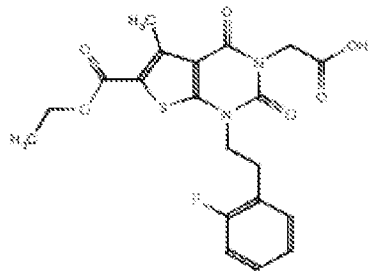
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-19		417 (M+1)
I-20		437 (M+1)
I-21		437 (M+1)
I-22		453 (M+1)
I-23		421 (M+1)
I-24		439 (M+1)

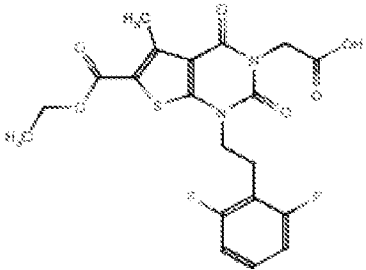
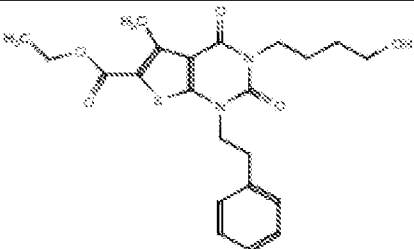
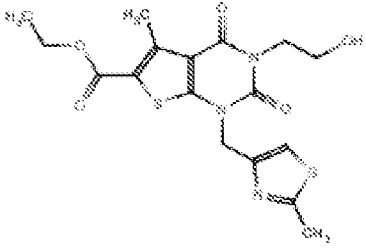
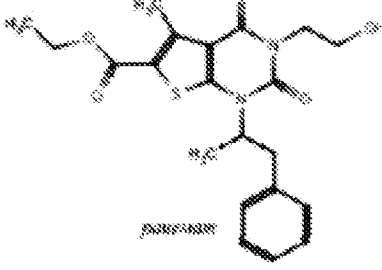
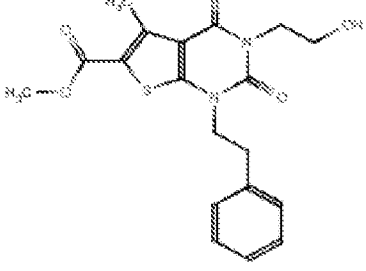
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-25		425 (M+1)
I-26		421 (M+1)
I-27		388 (M+1)
I-28		409 (M+1)

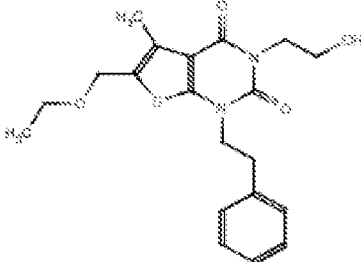
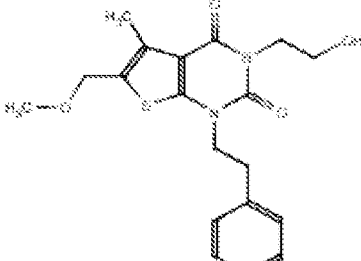
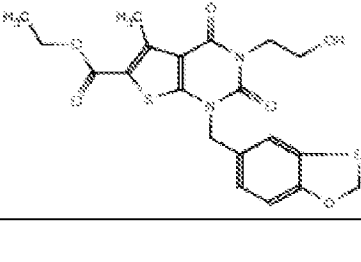
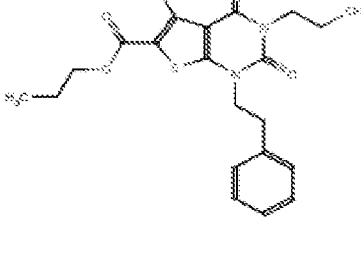
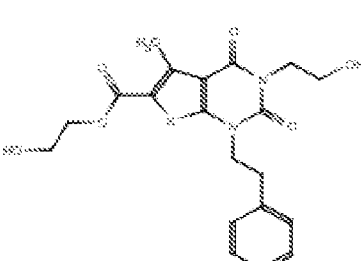
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-29		439 (M+1)
I-30		453 (M+1)
I-31		451 (M+1)
I-32		435 (M+1)

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-33		453 (M+1)
I-34		431 (M+1)
I-35		410 (M+1)
I-36		417 (M+1)
I-37		389 (M+1)

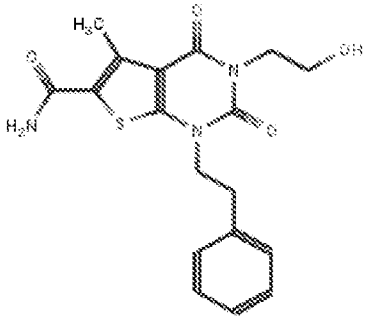
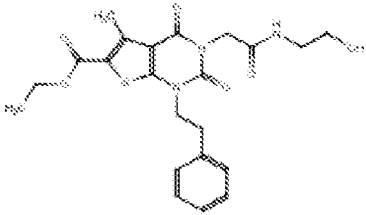
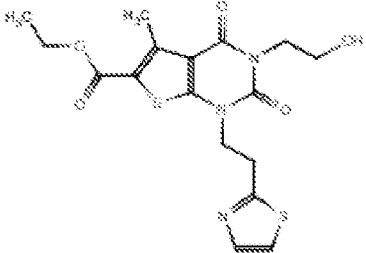
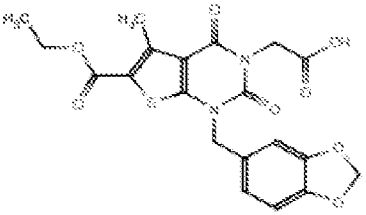
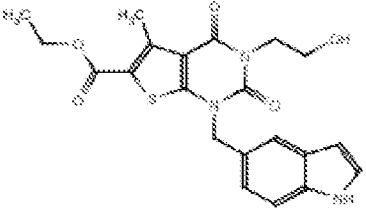
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-38		389 (M+1)
I-39		375 (M+1)
I-40		433 (M+1)
I-41		417 (M+1)
I-42		419 (M+1)

Типові сполуки Формули I

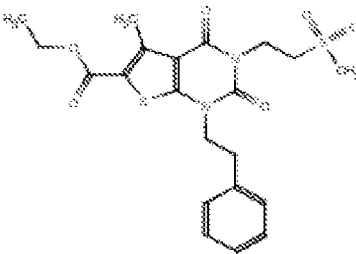
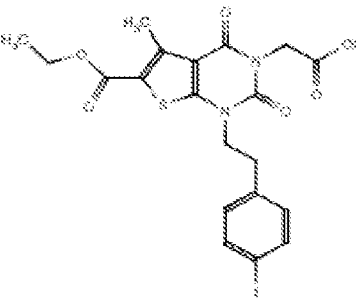
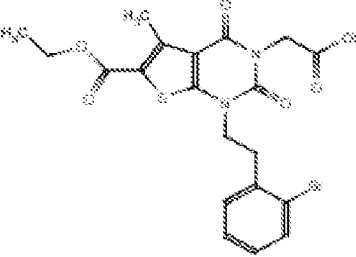
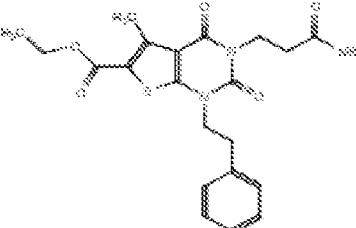
№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-43		398 (M+1)
I-44		460 (M+1)
I-45		441 (M+1)
I-46		431 (M+1)

Типові сполуки Формули I

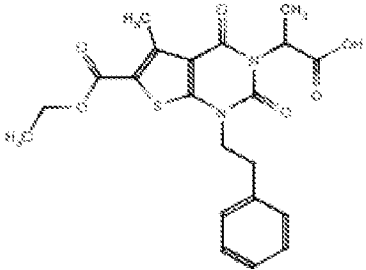
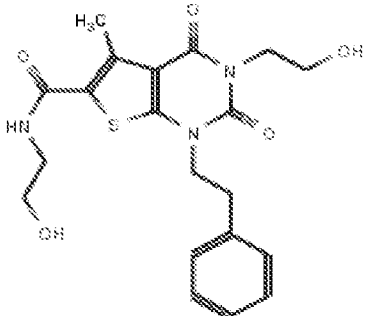
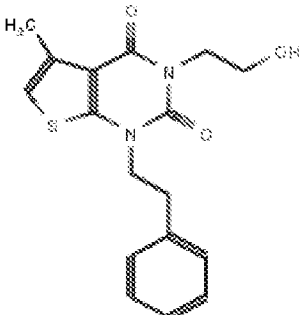
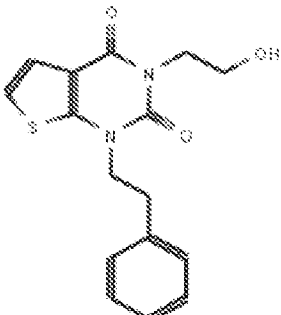
№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-47		374 (M+1)
I-48		460 (M+1)
I-49		410 (M+1)
I-50		447 (M+1)
I-51		428 (M+1)

Таблиця 1

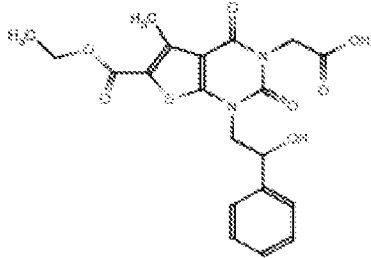
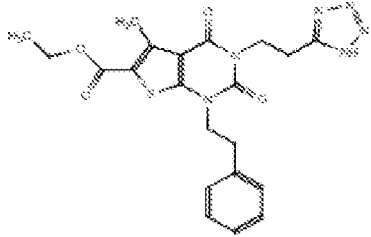
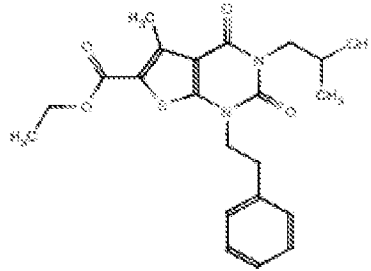
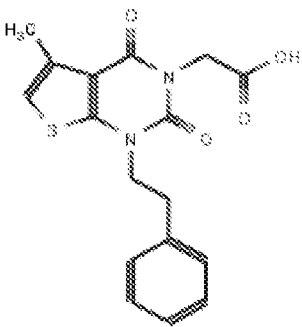
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-52		465 (M+1)
I-53		543 (M+1)
I-54		495 (M+1)
I-55		430 (M+1)

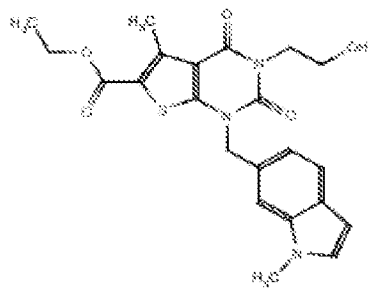
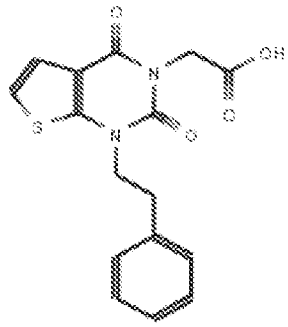
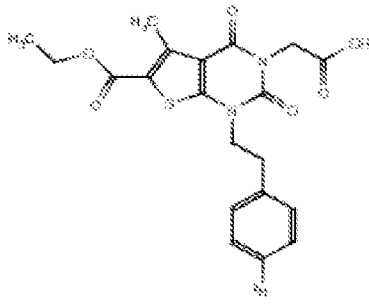
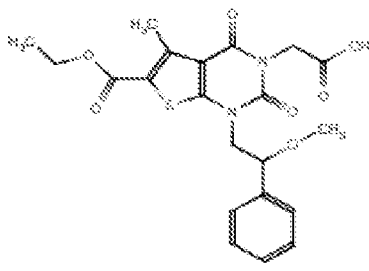
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-56		431 (M+1)
I-57		418 (M+1)
I-58		331 (M+1)
I-59		317 (M+1)

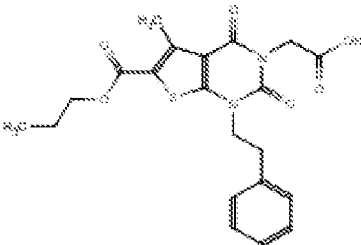
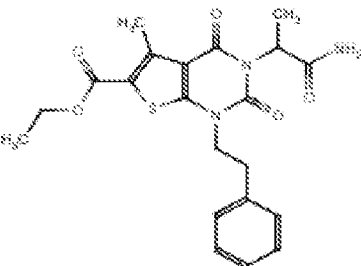
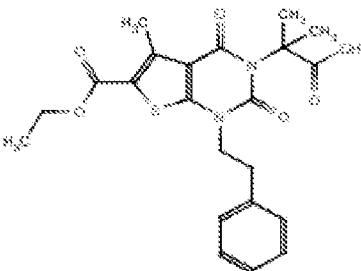
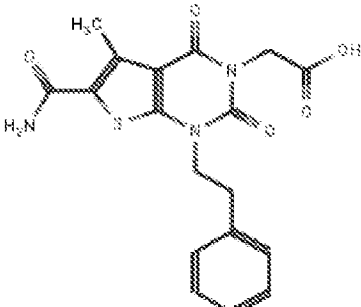
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-60		433 (M+1)
I-61		455 (M+1)
I-62		417 (M+1)
I-63		345 (M+1)

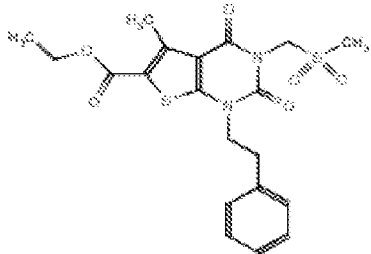
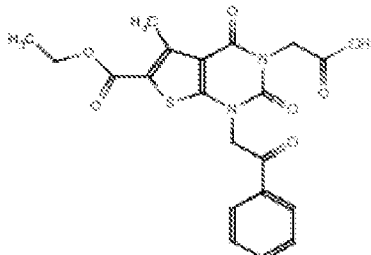
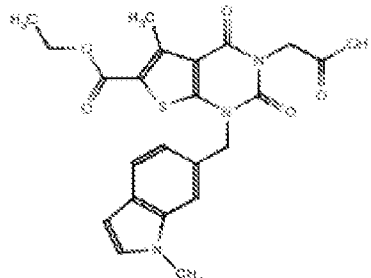
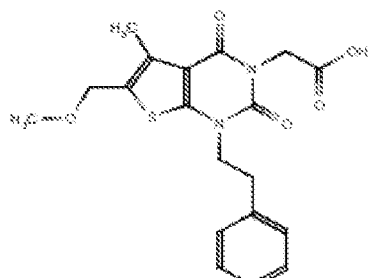
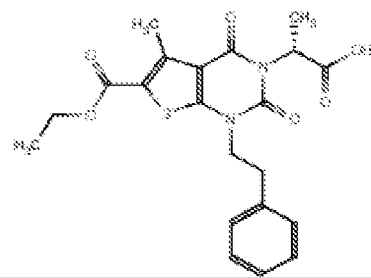
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-64		442 (M+1)
I-65		331 (M+1)
I-66		418 (M+1)
I-67		447 (M+1)

Типові сполуки Формули I

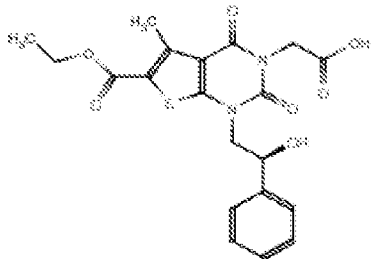
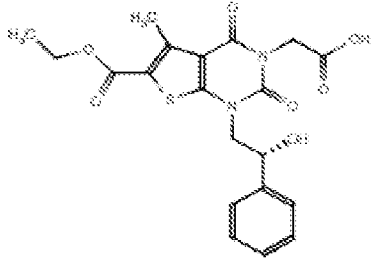
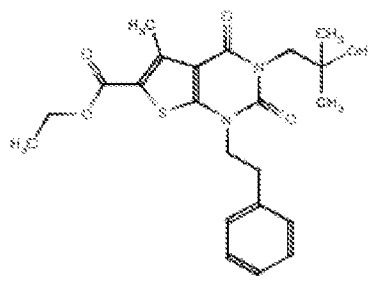
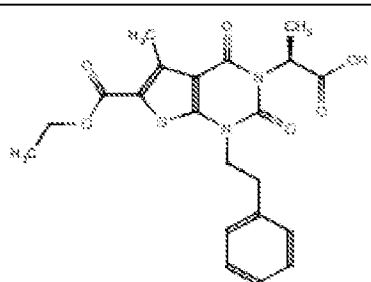
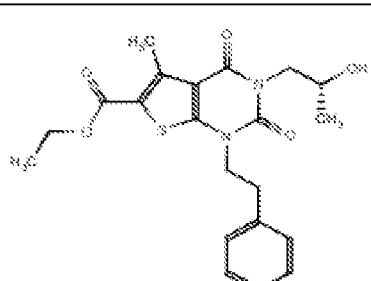
№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-68		431 (M+1)
I-69		430 (M+1)
I-70		445 (M+1)
I-71		388 (M+1)

Типові сполуки Формули I

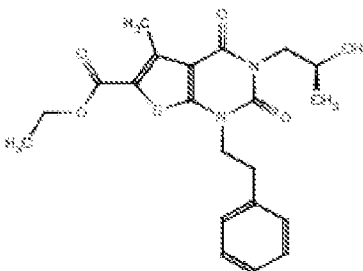
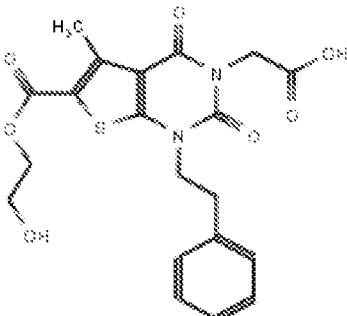
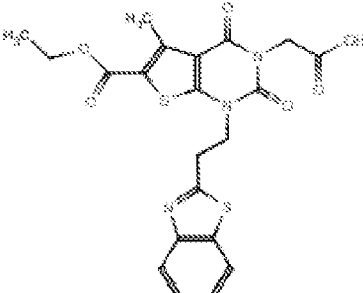
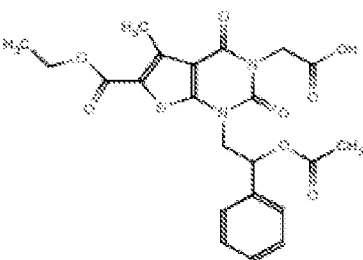
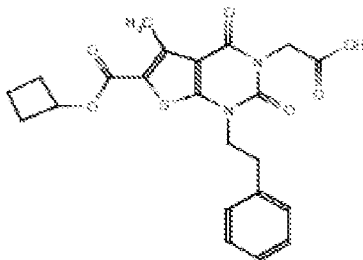
№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-72		473 (M+Na)
I-73		431 (M+1)
I-74		456 (M+1)
I-75		389 (M+1)
I-76		431 (M+1)

Таблиця 1

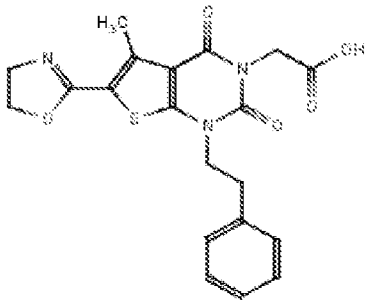
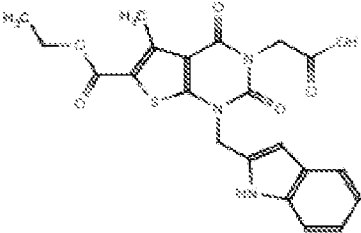
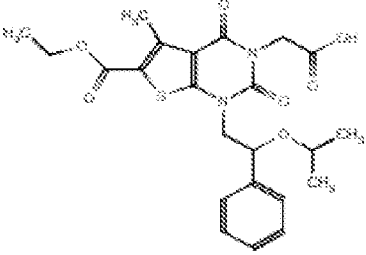
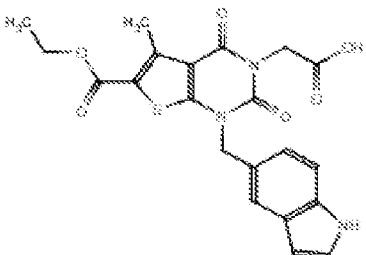
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-77		433 (M+1)
I-78		433 (M+1)
I-79		453 (M+Na)
I-80		431 (M+1)
I-81		417 (M+1)

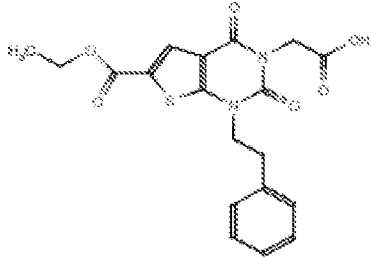
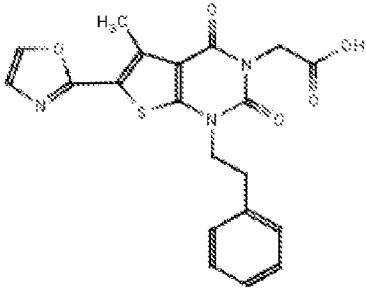
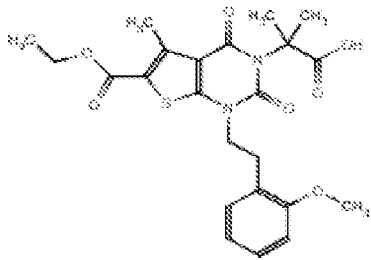
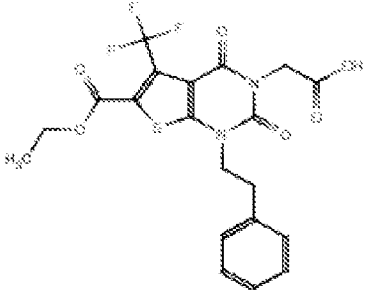
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-82		417 (M+1)
I-83		433 (M+1)
I-84		474 (M+1)
I-85		475 (M+1)
I-86		443 (M+1)

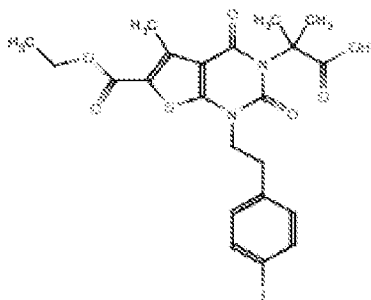
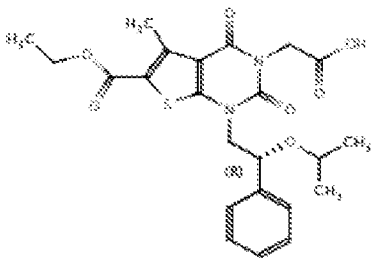
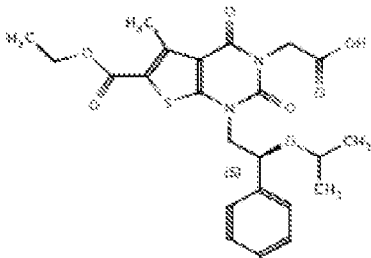
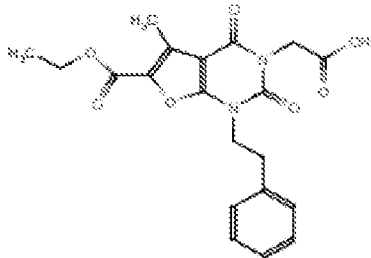
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-87		414 (M+1)
I-88		442 (M+1)
I-89		475 (M+1)
I-90		442 (M+1)

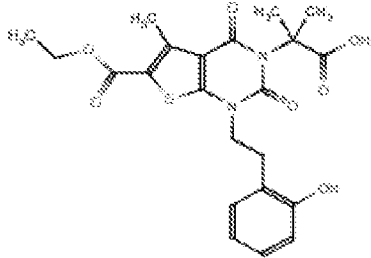
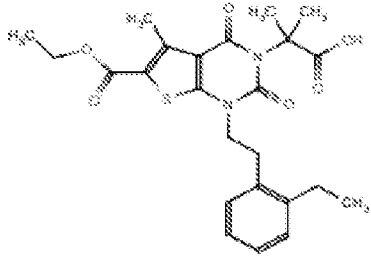
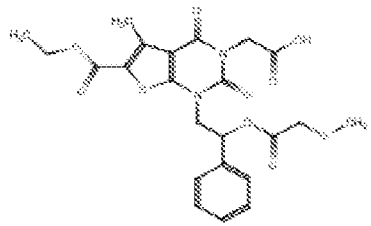
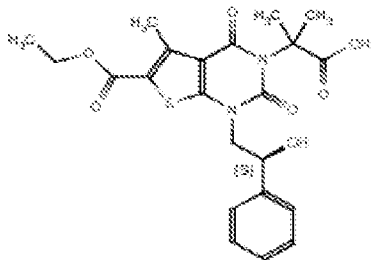
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-91		403 (M+1)
I-92		412 (M+1)
I-93		475 (M+1)
I-94		471 (M+1)

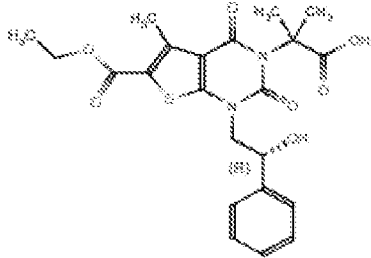
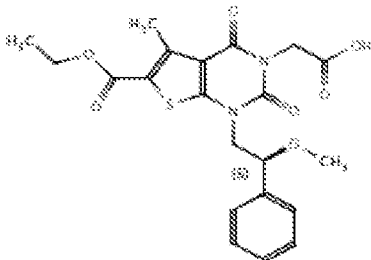
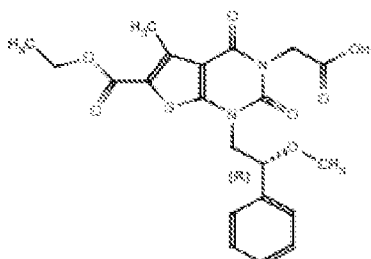
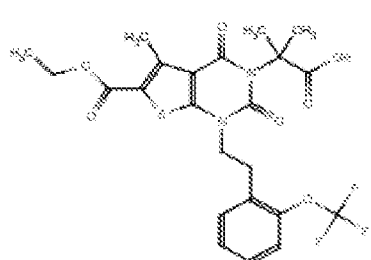
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-95		571 (M+1)
I-96		475 (M+1)
I-97		475 (M+1)
I-98		400 (M+1)

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-99		461 (M+1)
I-100		473 (M+1)
I-101		527(M+Na)
I-102		461 (M+1)

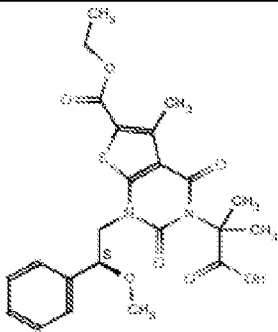
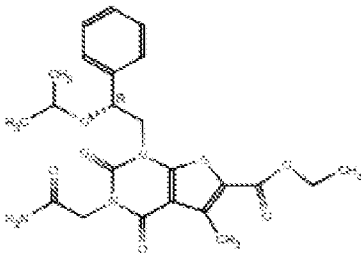
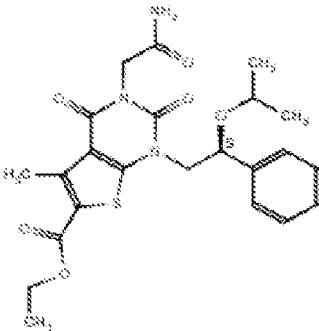
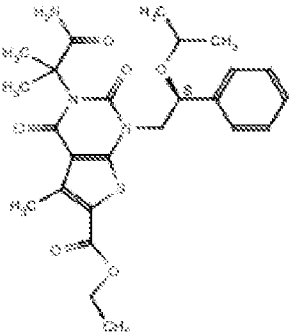
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-103		461 (M+1)
I-104		447 (M+1)
I-105		447 (M+1)
I-106		529 (M+1)

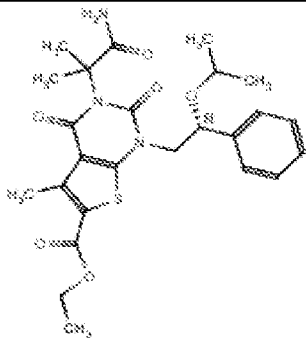
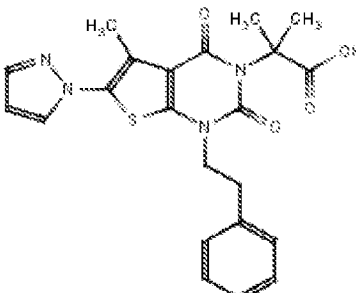
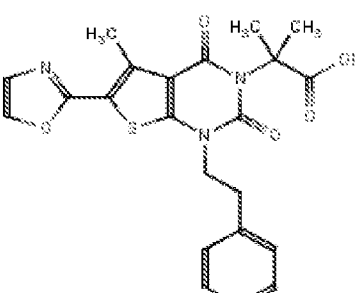
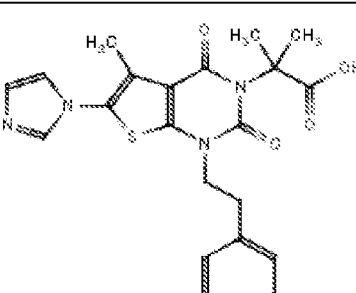
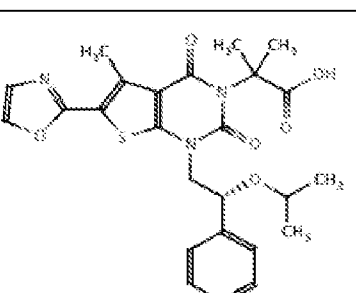
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-107		466 (M+Na)
I-108		503 (M+1)
I-109		503 (M+1)
I-110		475 (M+1)

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-111		475 (M+1)
I-112		474 (M+1)
I-113		474 (M+1)
I-114		524 (M+Na)

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-115		524 (M+Na)
I-116		439 (M+1)
I-117		440 (M+1)
I-118		439 (M+1)
I-119		498 (M+1)

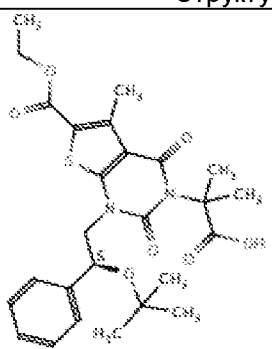
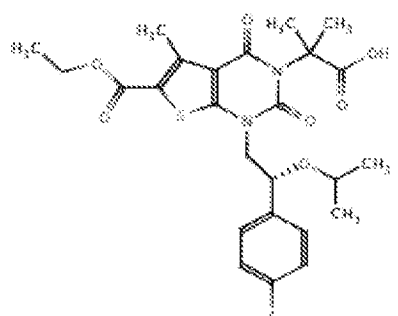
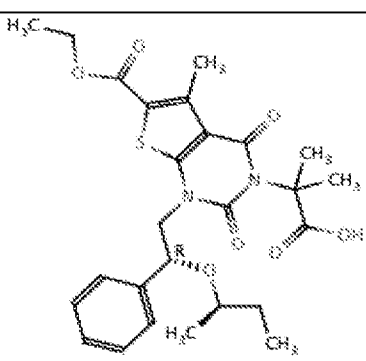
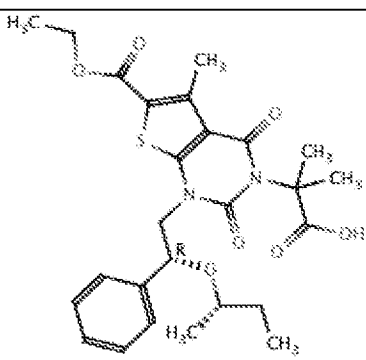
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-120		498 (M+1)
I-121		480 (M-NH2)
I-122		440 (M+1)
I-123		517 (M+1)

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-124		517 (M+1)
I-125		427 (M+1)
I-126		629 (M+1)
I-127		443 (M-C ₄ H ₉ O)

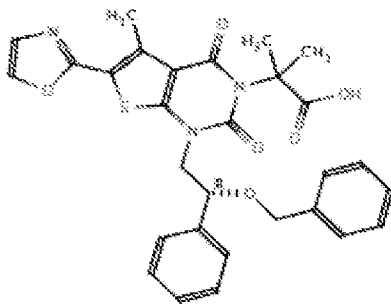
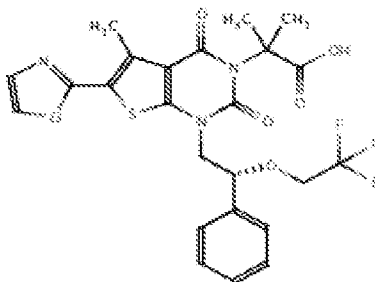
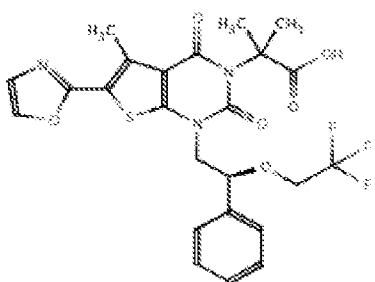
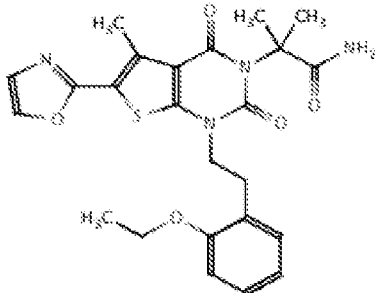
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-128		445 (M-C ₄ H ₉ O)
I-129		629 (M+1)
I-130		517 (M+1)
I-131		517 (M+1)

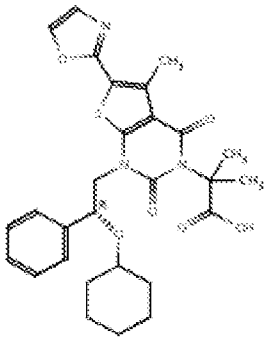
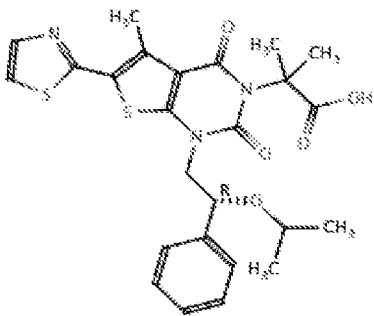
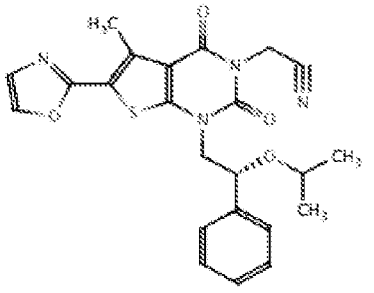
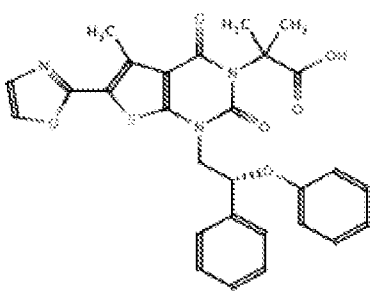
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-132		413 (M+1)
I-133		468 (M+1)
I-134		450 (M-NH2)
I-135		484 (M+1)

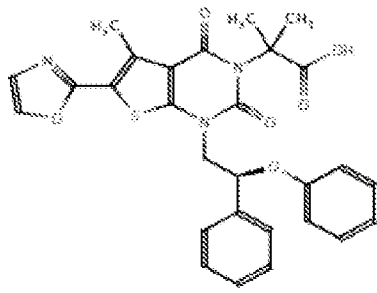
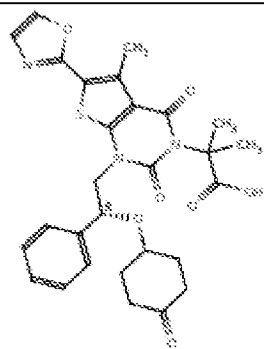
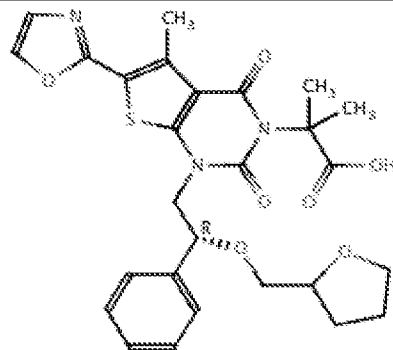
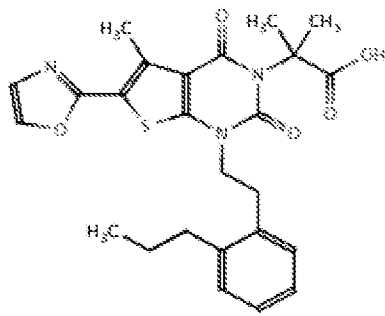
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-136		546 (M+1)
I-137		538 (M+1)
I-138		538 (M+1)
I-139		505 (M+Na)

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-140		538 (M+1)
I-141		514 (M+1)
I-142		451 (M+1)
I-143		532 (M+1)

Типові сполуки Формули I

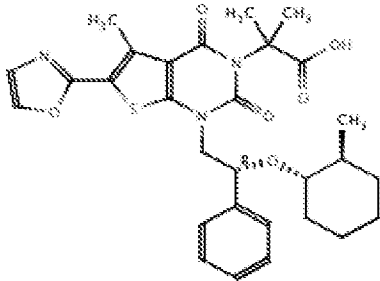
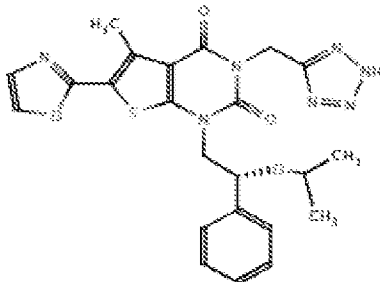
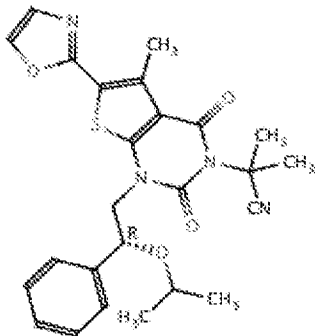
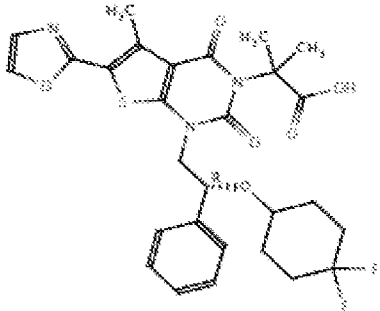
№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-144		532 (M+1)
I-145		552 (M+1)
I-146		562 (M+Na)
I-147		482 (M+1)

Таблиця 1

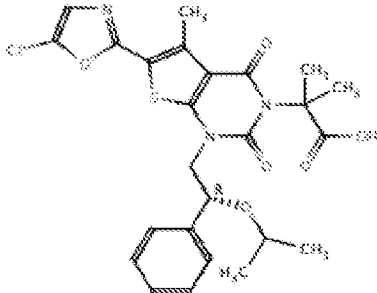
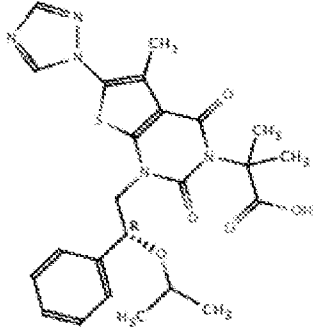
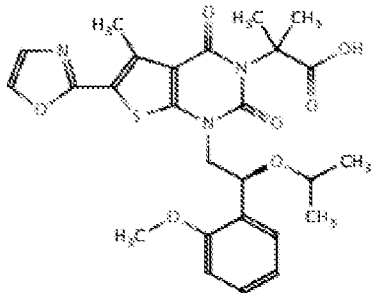
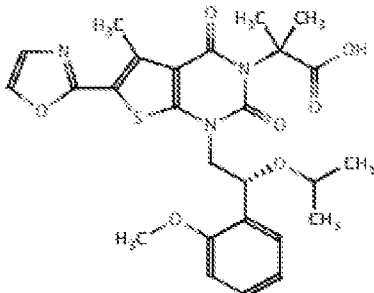
Типові сполуки Формули І

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-148		566 (M+1)
I-149		550 (M+1)
I-150		550 (M+1)
I-151		464 (M-NH2)

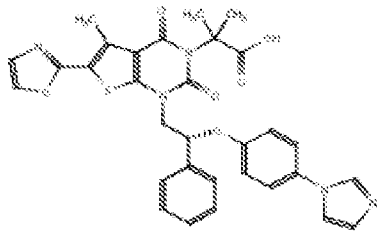
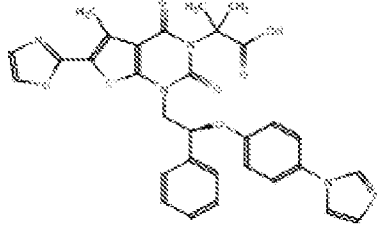
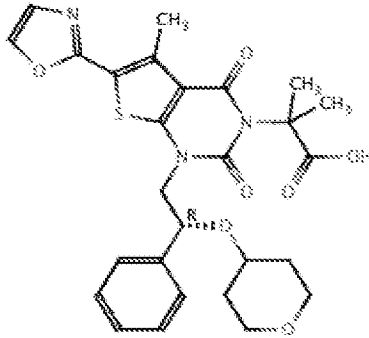
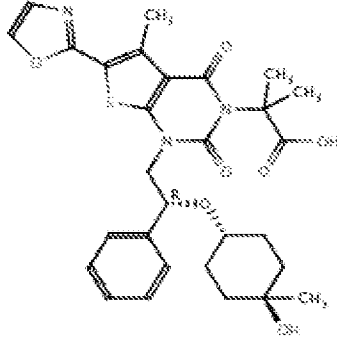
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-152		552 (M+1)
I-153		494 (M+1)
I-154		479 (M+1)
I-155		574 (M+1)

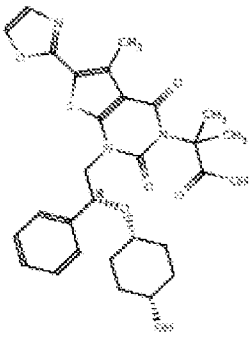
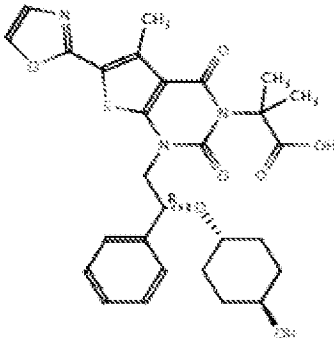
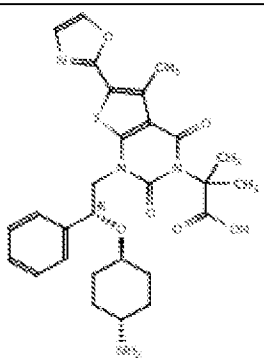
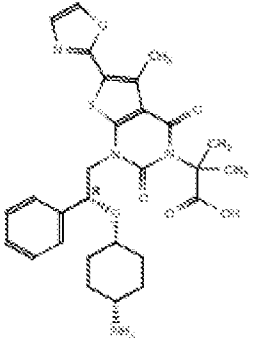
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-156		532 (M+1)
I-157		498 (M+1)
I-158		528 (M+1)
I-159		528 (M+1)

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-160		598 (M+1)
I-161		598 (M+1)
I-162		540 (M+1)
I-163		568 (M+1)

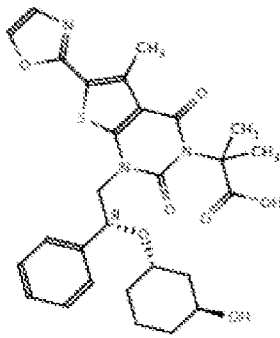
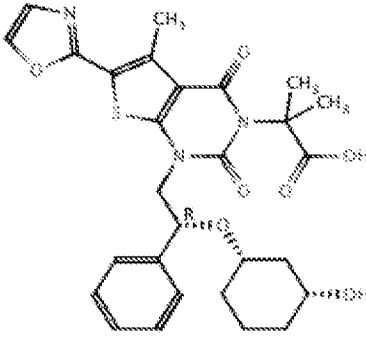
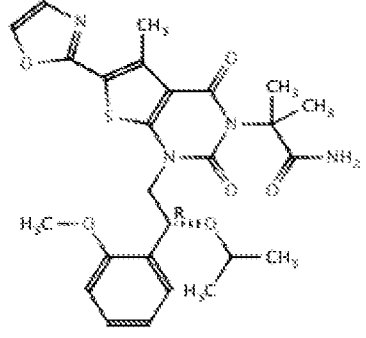
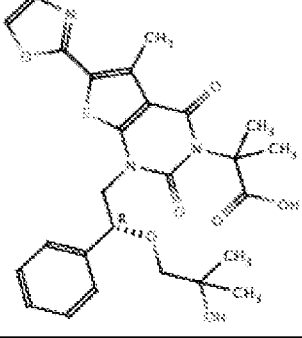
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-164		554 (M+1)
I-165		554 (M+1)
I-166		553 (M+1)
I-167		553 (M+1)

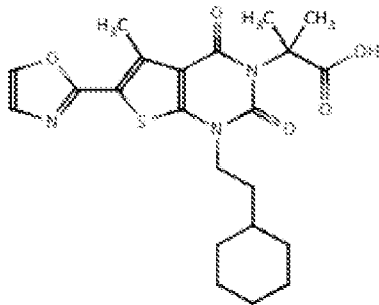
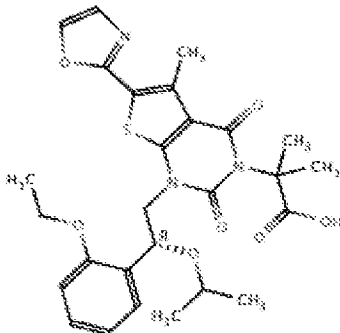
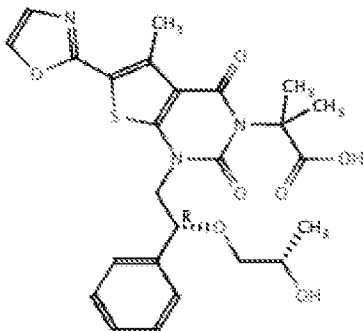
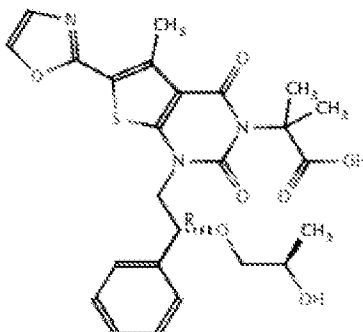
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-168		568 (M+1)
I-169		500 (M+1)
I-170		528 (M+1)
I-171		528 (M+1)

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-172		554 (M+1)
I-173		554 (M+1)
I-174		510 (M-NH ₂)
I-175		528 (M+1)

Типові сполуки Формули I

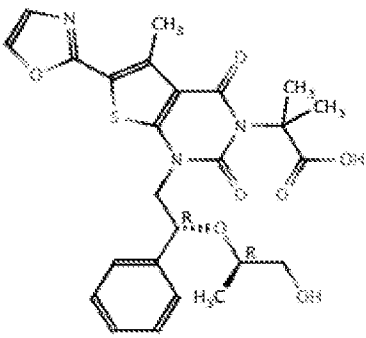
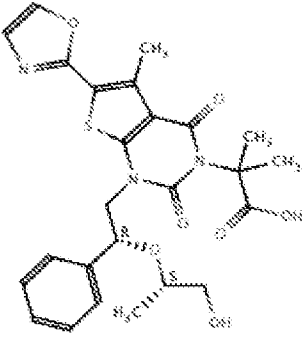
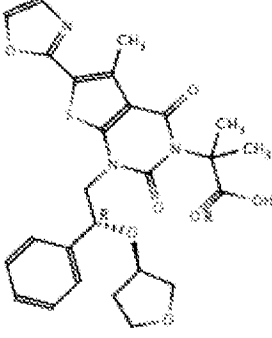
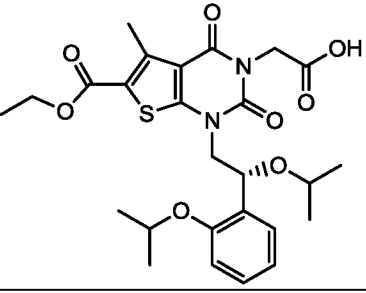
№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-176		446 (M+1)
I-177		542 (M+1)
I-178		514 (M+1)
I-179		514 (M+1)

Типові сполуки Формули I

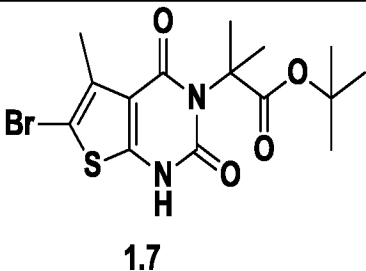
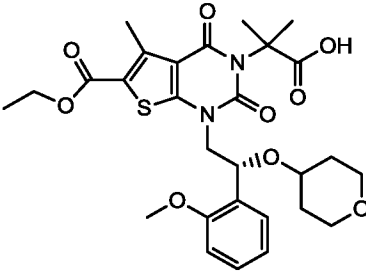
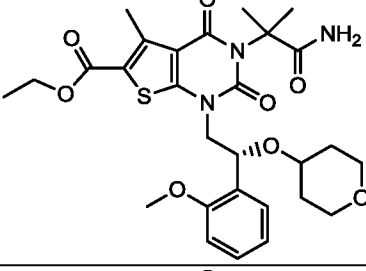
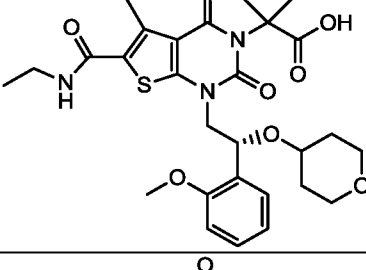
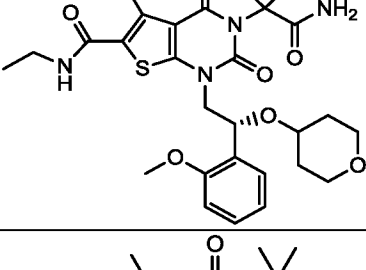
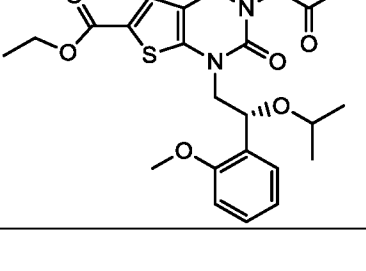
№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-180		526 (M+1)
I-181		570 (M+1)
I-182		512 (M+1)
I-183		606 (M+Na)

Таблиця 1

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-184		514 (M+1)
I-185		514 (M+1)
I-186		526 (M+1)
I-187		
I-188		
I-189		
I-190		
I-191		
I-192		
I-193		

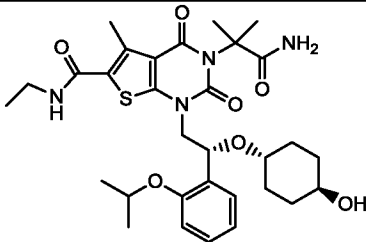
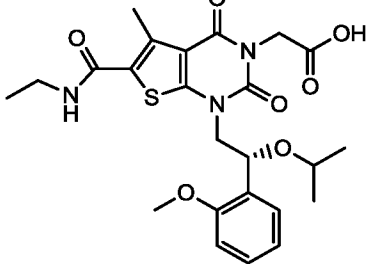
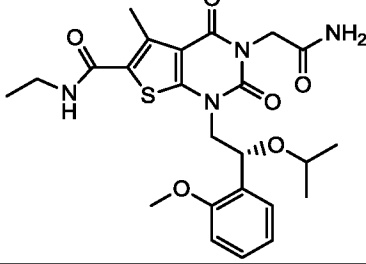
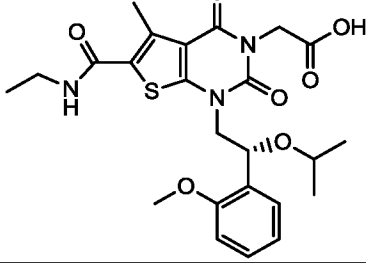
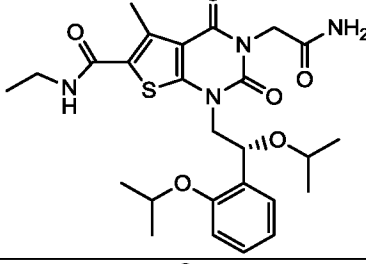
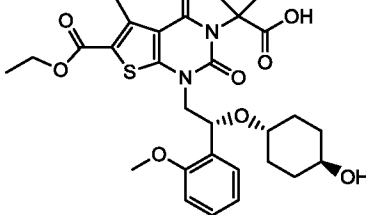
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-194	 1.7	
I-195		
I-196		
I-197		
I-198		
I-199		

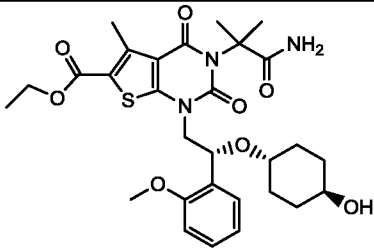
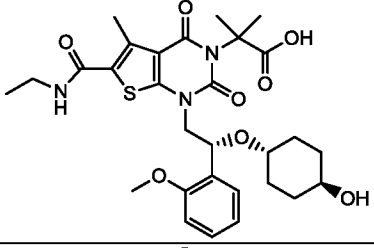
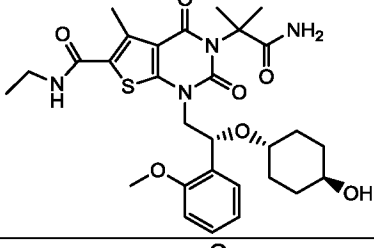
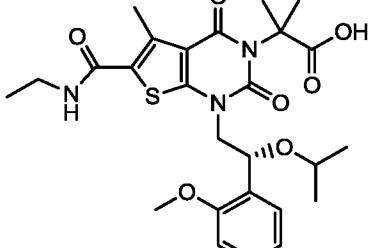
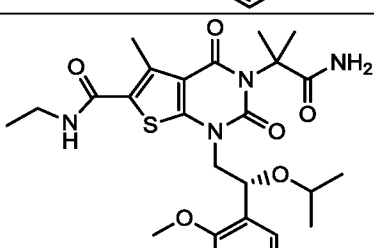
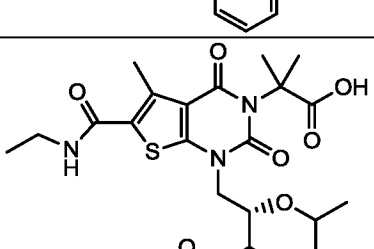
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-200		
I-201		
I-202		
I-203		
I-204		
I-205		

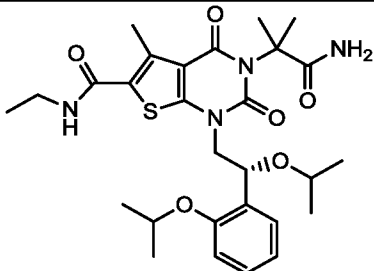
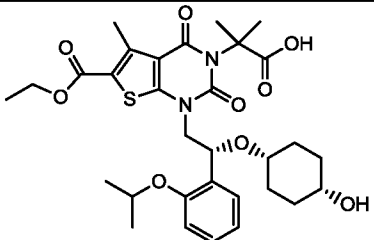
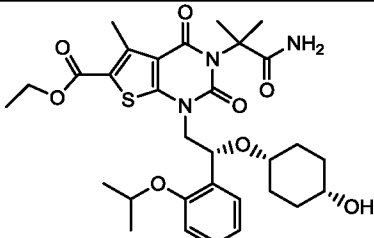
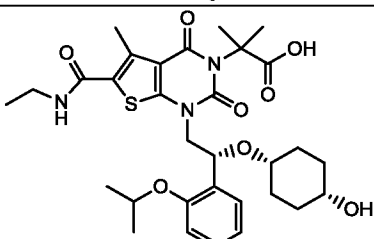
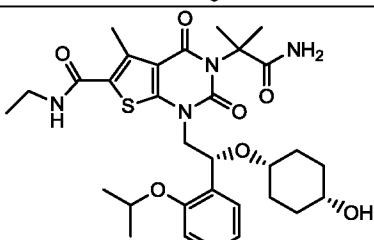
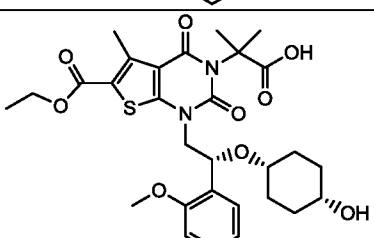
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-206		
I-207		
I-208		
I-209		
I-210		
I-211		

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-212		
I-213		
I-214		
I-215		
I-216		
I-217		

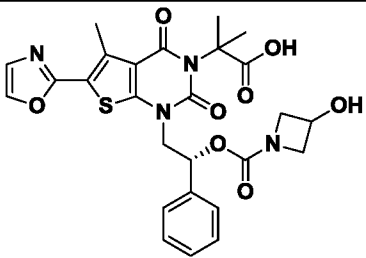
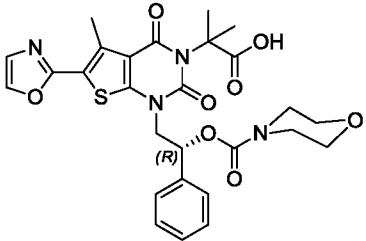
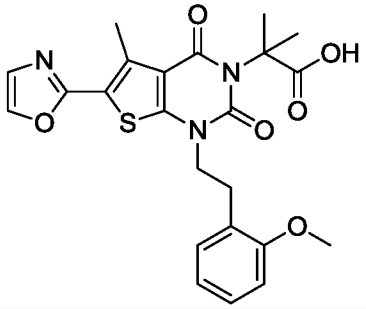
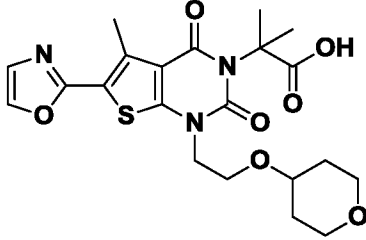
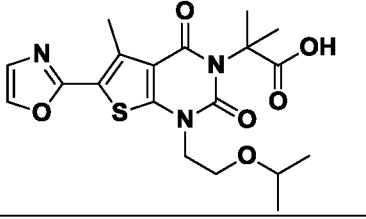
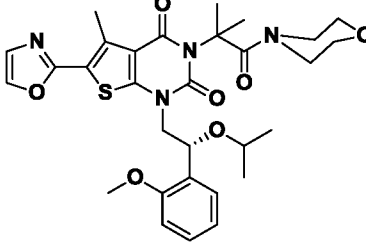
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-218		
I-219		
I-220		
I-221		
I-222		
I-223		

Типові сполуки Формули I

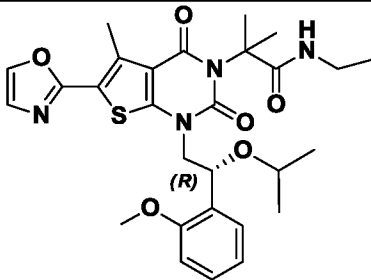
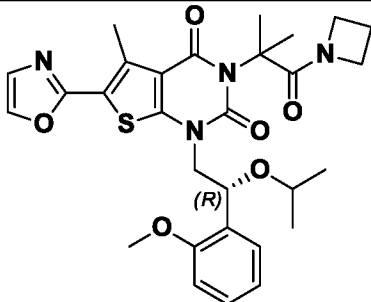
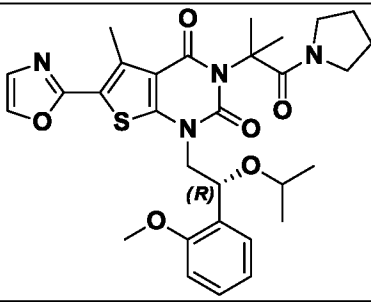
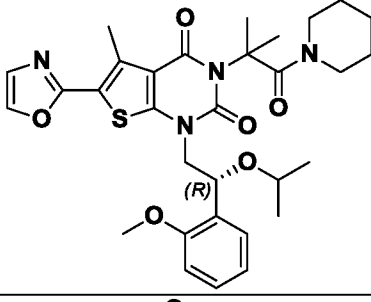
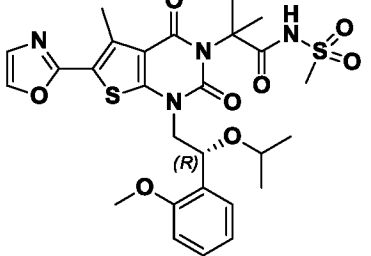
№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-224		
I-225		
I-226		
I-227		526 (M+H) ⁺
I-228		583 (M+H) ⁺
I-229		512 (M+H) ⁺

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-230		555 (M+H) ⁺
I-231		569 (M+H) ⁺
I-232		470 (M+H) ⁺
I-233		464 (M+H) ⁺
I-234		423 (M+H) ⁺
I-235		619 (M+Na) ⁺

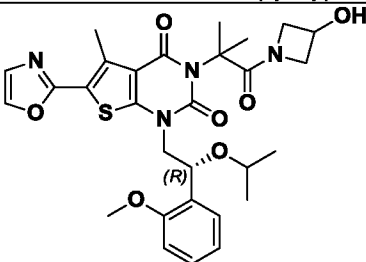
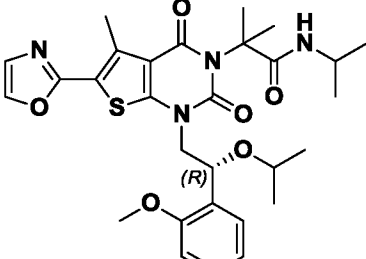
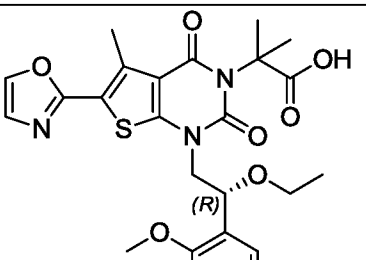
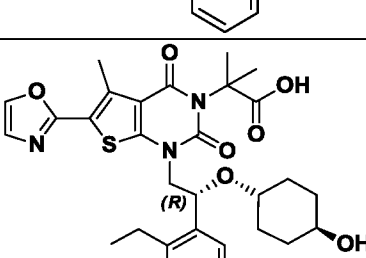
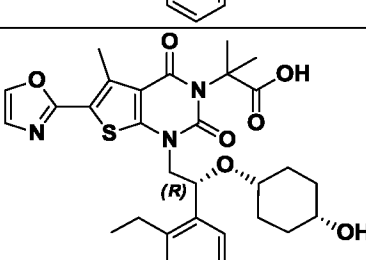
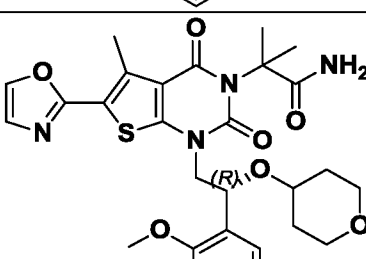
Таблиця 1

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-236		577 (M+Na) ⁺
I-237		568 (M+H) ⁺
I-238		603 (M+Na) ⁺
I-239		617 (M+Na) ⁺
I-240		605 (M+H) ⁺

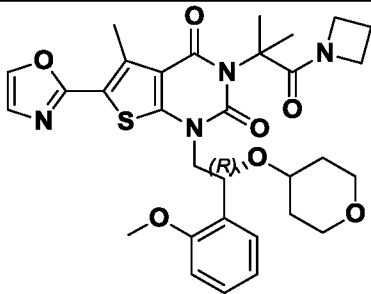
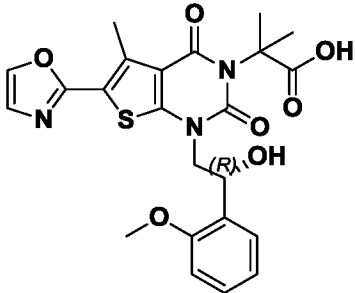
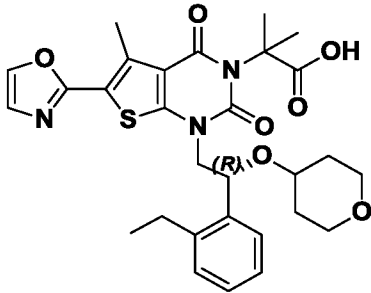
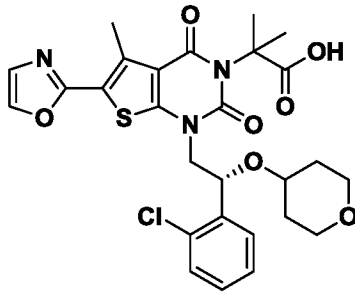
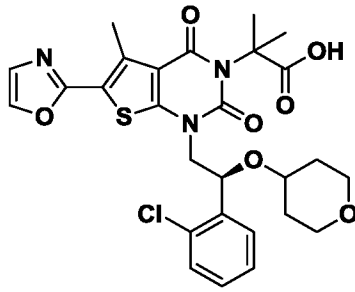
Таблиця 1

Типові сполуки Формули І

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-241		605 (M+Na) ⁺
I-242		591 (M+Na) ⁺
I-243		514 (M+H) ⁺
I-244		582 (M+H) ⁺
I-245		582 (M+H) ⁺
I-246		591 (M+Na) ⁺

Таблиця 1

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-247		609 (M+H) ⁺
I-248		586 (M+H) ⁺
I-249		568 (M+H) ⁺
I-250		574 (M+H) ⁺
I-251		574 (M+H) ⁺

Таблиця 1

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-252		595 (M+Na) ⁺
I-253		613 (M+H) ⁺
I-254		530 (M+H) ⁺
I-255		528 (M+H) ⁺
I-256		544 (M+H) ⁺
I-257		571 (M+H) ⁺

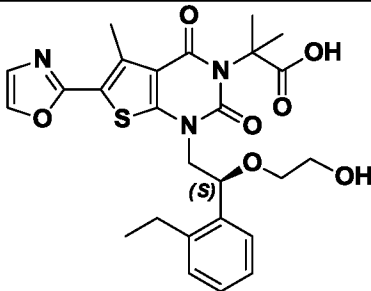
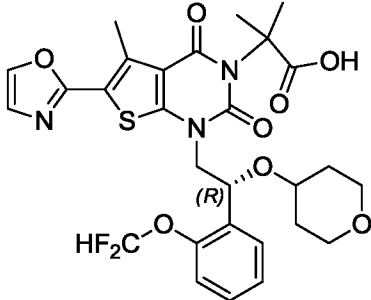
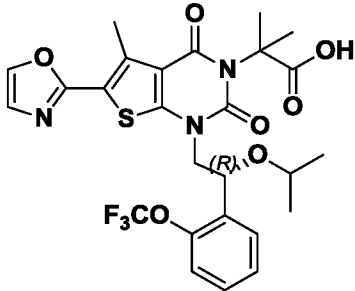
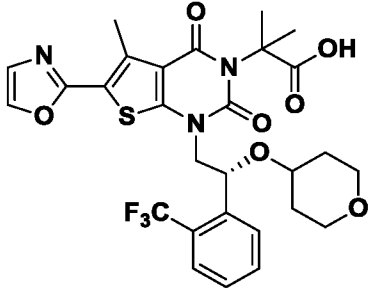
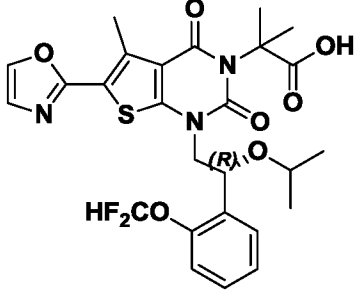
Таблиця 1

Типові сполуки Формули I

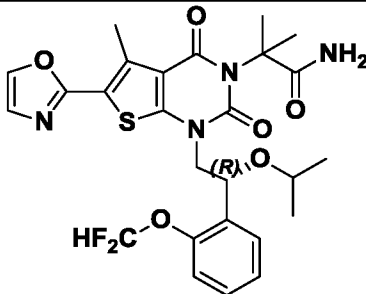
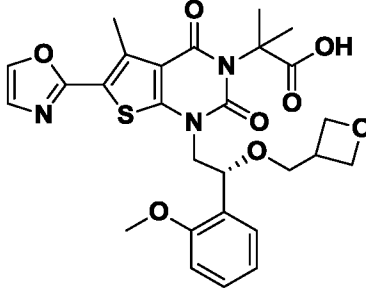
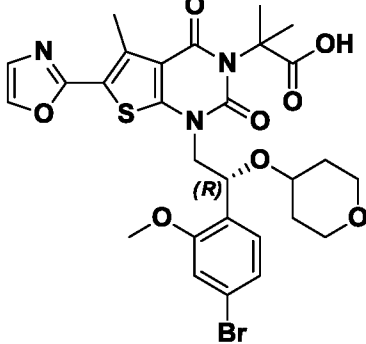
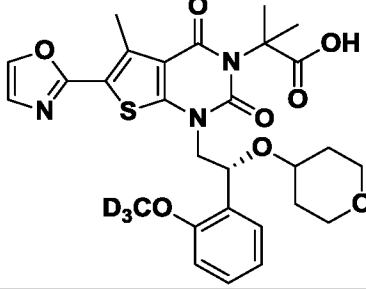
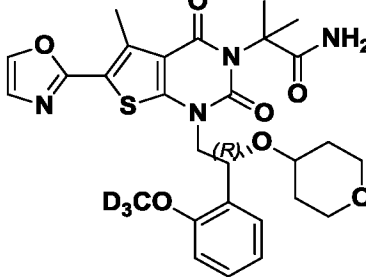
№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-258		544 (M+H) ⁺
I-259		584 (M+H) ⁺
I-260		583 (M+H) ⁺
I-261		542 (M+H) ⁺
I-262		542 (M+H) ⁺

Таблиця 1

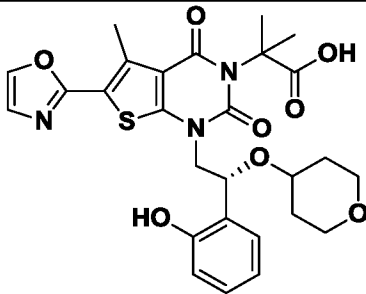
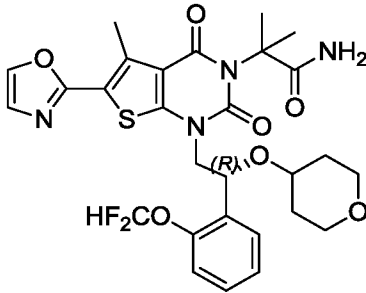
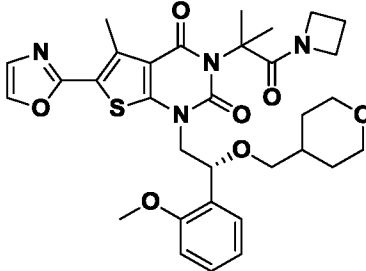
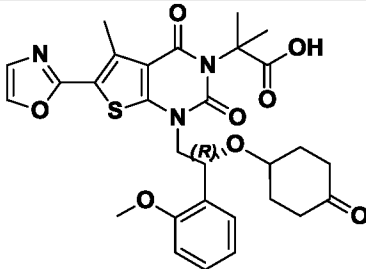
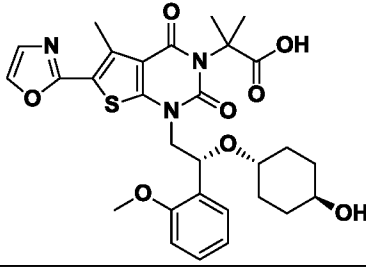
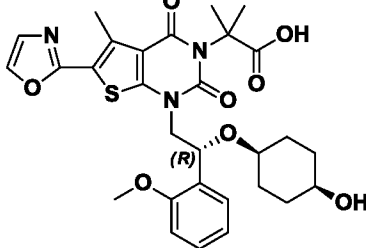
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-263		528 (M+H) ⁺
I-264		607 (M+H) ⁺
I-265		582 (M+H) ⁺
I-266		608 (M+H) ⁺
I-267		564 (M+H) ⁺

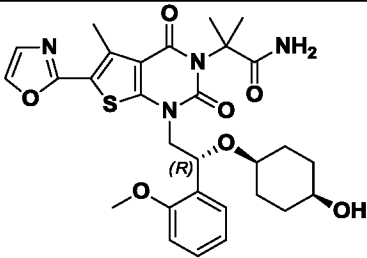
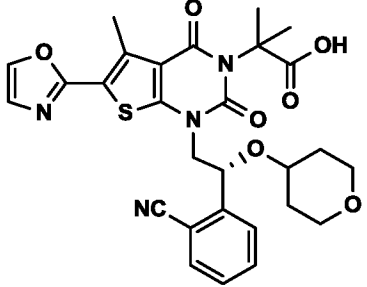
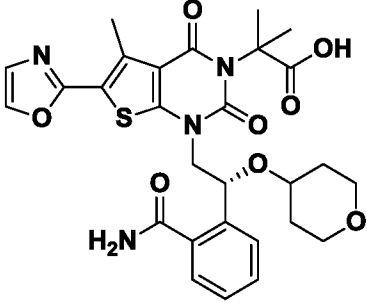
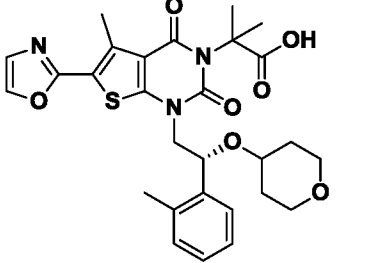
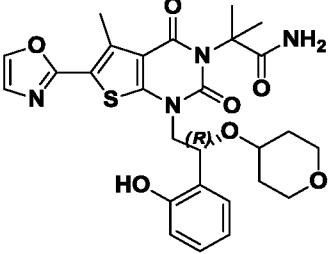
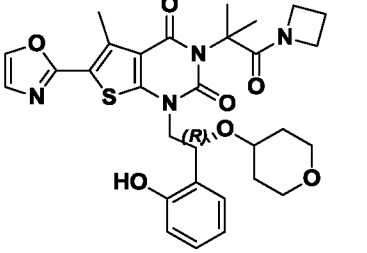
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-268		563 (M+H) ⁺
I-269		556 (M+H) ⁺
I-270		650 (M+H) ⁺
I-271		573 (M+H) ⁺
I-272		594 (M+Na) ⁺

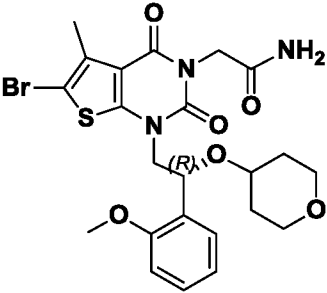
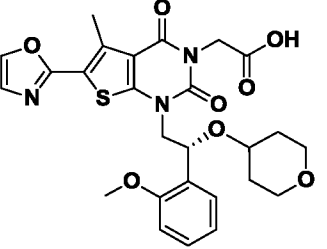
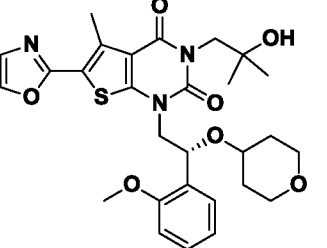
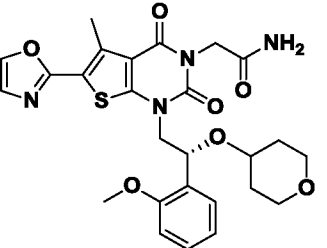
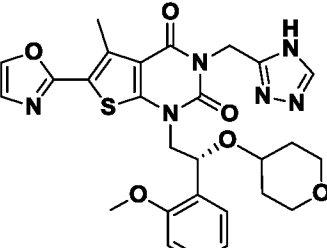
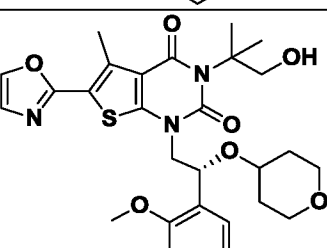
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-273		556 (M+H) ⁺
I-274		627 (M+Na) ⁺
I-275		623 (M+H) ⁺
I-276		582 (M+H) ⁺
I-277		584 (M+H) ⁺
I-278		584 (M+H) ⁺

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-279		605 (M+Na) ⁺
I-280		565 (M+H) ⁺
I-281		583 (M+H) ⁺
I-282		554 (M+H) ⁺
I-283		577 (M+Na) ⁺
I-284		595 (M+H) ⁺

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-285		554, 552 (M+H ⁺)
I-286		542 (M+H) ⁺
I-287		556 (M+H) ⁺
I-288		541 (M+H) ⁺
I-289		565 (M+H) ⁺
I-290		556 (M+H) ⁺

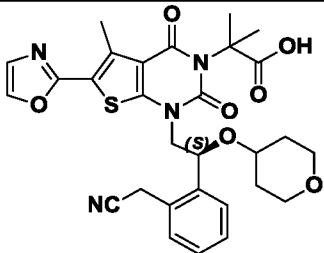
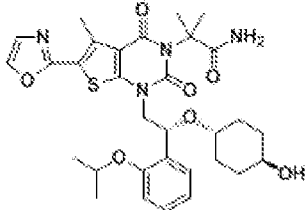
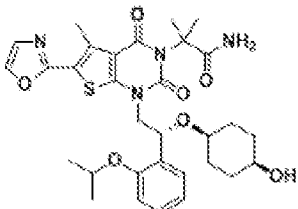
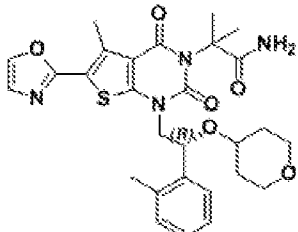
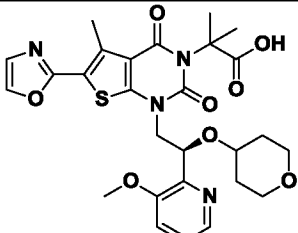
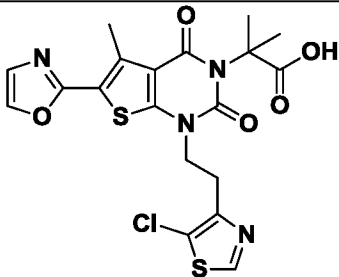
Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-291		598 (M+H) ⁺
I-292		619 (M+Na) ⁺
I-293		606 (M+Na) ⁺
I-294		612 (M+H) ⁺
I-295		612 (M+H) ⁺
I-296		592 (M+Na) ⁺

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-297		634 (M+Na) ⁺
I-298		579 (M+H) ⁺
I-299		
I-300		574 (M+H) ⁺
I-301		576 (M+H) ⁺
I-302		605 (M+Na) ⁺

Типові сполуки Формули I

№ спол.	Структура сполуки	m/z
I-303		579 (M+H) ⁺
I-304		633 (M+Na) ⁺
I-305		633 (M+Na) ⁺
I-306		575 (M+Na) ⁺
I-307		593 (M+Na) ⁺
I-308		481 (M+H) ⁺

В конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано будь-яку сполуку, вибрану з наведених вище у Таблиці 1, або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Застосування, склад, введення і фармацевтично прийнятні композиції.

5 Згідно з іншим варіантом реалізації у винаході запропонована композиція, що містить сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або сіль складного ефіру і фармацевтично прийнятний носій, допоміжна речовина або

наповнювач. Кількість сполуки в композиціях відповідно до даного винаходу є такою, щоб ефективно інгібувати АСС на придатному для виявлення рівні в біологічному зразку або у пацієнта. У конкретних варіантах реалізації кількість сполуки в композиціях відповідно до даного винаходу є такою, щоб ефективно інгібувати АСС на придатному для виявлення рівні в біологічному зразку або у пацієнта. У конкретних варіантах реалізації композиція відповідно до даного винаходу призначена для введення пацієнту, який потребує зазначеної композиції. У деяких варіантах реалізації композиція відповідно до даного винаходу призначена для перорального введення пацієнтові.

Термін "пацієнт", що використовується в даному описі, означає тварину, переважно ссавець, найбільш переважно людину.

Термін "фармацевтично прийнятний носій, допоміжна речовина або наповнювач" належить до нетоксичних носіїв, допоміжної речовини або наповнювачу, який не пригнічує фармакологічну активність сполуки, спільно з яким його вводять до складу. Фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини або наповнювачі, які можна застосовувати в композиціях відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, іонообмінні речовини, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як альбумін сироватки людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінову кислоту, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як сульфат протаміну, гідрофосфат натрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний оксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлозу натрію, поліакрилати, воски, блокспівполімери поліетилен-поліоксипропілен, поліетиленгліколь і вівняний жир.

"Фармацевтично прийнятна похідна" позначає будь-яку нетоксичну сіль, складний ефір, сіль складного ефіру або іншу похідну сполуки відповідно до даного винаходу, яка при введенні споживачеві здатна забезпечувати, безпосередньо чи опосередковано, сполуки відповідно до даного винаходу або його метаболіт або залишок, що володіє інгібуючою активністю.

Використовуваний в даному описі термін "метаболіт або залишок, що володіє інгібуючою активністю" означає, що метаболіт або залишок також є інгібітором АСС.

Композиції згідно з винаходом можна вводити перорально, парентерально, у вигляді спрею для інгаляції, місцево, ректально, назально, трансбукально, внутрівагінально або за допомогою резервуара що імплантується. Термін "парентеральний", що використовується в даному описі, включає підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтраартикулярний, внутрішньосуглобовий, внутрішньогрудинний, інтратекальний, внутрішньопечінковий, внутріочаговий способи, способи інтракраніальної ін'єкції або інфузії. Переважно композиції вводять перорально, інтраперитонеально або внутрішньовенно. Стерильні форми композицій у вигляді ін'єкцій відповідно до даного винаходу можуть являти собою водну або масляну суспензію. Зазначені суспензії можна отримувати згідно способам, відомим в даній галузі техніки, з використанням відповідних диспергуючих агентів або зволожувачів і суспендуючих агентів. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин у 1,3-бутандіолі. До числа прийнятних наповнювачів і розчинників, які можна застосовувати, входять вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендуючі середовища традиційно застосовують стерильні нелеткі олії.

Для зазначених завдань можна застосовувати будь-які легкі нелеткі олії, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, так само, як і природні фармацевтично прийнятні масла, такі як оливкова олія або рицинова олія, зокрема у вигляді поліоксіетильованих сполук, придатні для отримання ін'єкційних складів. Зазначені масляні розчини або суспензії також можуть містити довголанцюговий спиртовий розчинник або диспергуючий агент, такий як карбоксиметилцелюлоза або подібні диспергуючі агенти, що традиційно застосовуються для отримання фармацевтично прийнятних лікарських форм, включаючи емульсії і суспензії. Для вирішення завдання отримання композицій можна застосовувати інші поверхнево активні речовини що традиційно застосовуються, такі як Tween, Span та інші емульгуючі агенти або підсилювачі біодоступності, які традиційно застосовують для отримання фармацевтично прийнятних твердих, рідких чи інших лікарських форм.

Фармацевтично прийнятні композиції згідно з винаходом можна вводити перорально в будь-якій перорально прийнятній лікарській формі, включаючи, але не обмежуючись ними, капсули, таблетки, водні суспензії або розчини. У разі таблеток для перорального застосування традиційно використовувани носії включають лактозу і кукурудзяний крохмаль. Як правило, також додають змащувальні агенти, такі як стеарат магнію. Відповідні розріджувачі для перорального введення у вигляді капсули включають лактозу і висушений кукурудзяний

крохмаль. Якщо для перорального застосування потрібні водні суспензії, то активний інгредієнт об'єднують з емульгуючими або суспендуєчими агентами. При бажанні, також можна додавати певні підсолоджувачі, ароматизатори або барвники.

5 Як альтернатива фармацевтично прийнятні композиції згідно з винаходом можна вводити у вигляді супозиторіїв для ректального введення. Їх можна отримувати шляхом змішування агента з відповідним не подразливим наповнювачем, який є твердим при кімнатній температурі, але рідким при ректальній температурі, і, таким чином, плавиться в прямій кишці, вивільняючи лікарський засіб. Вказані речовини включають масло какао, бджолиний віск і поліетиленгліколі.

10 Фармацевтично прийнятні композиції згідно з винаходом також можна вводити місцево, зокрема якщо мішень для лікування включає області або органи, що легко доступні при місцевому введенні, включаючи захворювання очей, шкіри або нижньої частини кишечника. Для кожної з вказаних областей або органів легко отримувати відповідні місцеві композиції.

15 Місцеве нанесення в нижню частину кишечника можна здійснювати з використанням композиції у вигляді супозиторія (див. вище) або відповідної композиції у вигляді клізми. Також можна застосовувати черезшкірні пластири місцевої дії.

20 Для місцевого нанесення запропоновані фармацевтично прийнятні композиції можна одержувати у вигляді придатної мазі, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або більше носіїв. Носії для місцевого введення сполук відповідно до даного винаходу включають, але не обмежуються ними, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксетен, сполуки поліоксипропілену, емульгуючий віск і воду. Як альтернатива запропоновані фармацевтично прийнятні композиції можна одержувати у вигляді відповідного лосьйону або крему, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в одному або більше фармацевтично прийнятних носіях. Відповідні носії включають, але не обмежуються ними, мінеральне масло, сорбітанмоностеарат, полісорбат 60, віск цетилових ефірів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду.

25 Для офтальмологічного застосування запропоновані фармацевтично прийнятні композиції можна одержувати у вигляді мікронізованих суспензій в ізотонічному стерильному сольовому розчині з регульованим рН або переважно у вигляді розчинів у фізіологічному стерильному сольовому розчині з регульованим рН спільно з консервантом, таким як хлорид бензалконію, або без нього. Як альтернатива для офтальмологічного застосування фармацевтично прийнятні композиції можна одержувати у вигляді мазі, такої наприклад як вазелін.

30 Фармацевтично прийнятні композиції згідно з винаходом також можна вводити назально у вигляді аерозолі або інгаляційного складу. Зазначені композиції отримують згідно з способами, що добре відомі в області фармацевтичних складів, і їх можна одержувати у вигляді розчинів в сольовому розчині, з використанням бензинового спирту або інших придатних консервантів, прискорювачів всмоктування для збільшення біодоступності, фторвуглеців та/або інших традиційних агентів, що підвищують розчинність, або диспергуючих агентів.

35 Найбільш переважно фармацевтично прийнятні композиції згідно з винаходом призначені для перорального введення. Зазначені складки можна вводити спільно з їжею або окремо від неї. У деяких варіантах реалізації фармацевтично прийнятні композиції згідно з винаходом вводять окремо від їжі. В інших варіантах реалізації фармацевтично прийнятні композиції згідно з винаходом вводять спільно з їжею.

40 Кількість сполук відповідно до даного винаходу, як можна об'єднувати з речовинами-носіями для отримання композиції в стандартній лікарській формі, змінюється залежно від господаря, який зазнає лікування, та від конкретного способу введення. Переважно запропоновані композиції слід отримувати таким чином, аби пацієнтові, що приймає зазначені композиції, можна було вводити дозу інгібітору 0,01-100 мг/кг маси тіла/день.

45 Також слід розуміти, що конкретне дозування і схема лікування для будь-якого конкретного пацієнта залежить від ряду факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, раціон, час введення, швидкість виведення, комбінацію лікарських засобів і рішення лікуючого лікаря і тяжкість конкретного стану, що піддається лікуванню. Кількість сполуки відповідно до даного винаходу в композиції також залежить від конкретної сполуки, що входить до складу композиції.

50 Застосування сполук і фармацевтично прийнятних композицій

55 Ацетил-КоА-карбоксилаза (АСС) каталізує АТФ-залежне карбоксилювання ацетил-КоА з утворенням малоніл-КоА. Ця реакція, яка протікає у вигляді двох напівреакцій, реакції біотинкарбоксилази (BC) і реакції карбоксилтрансферази (CT), є першою стадією біосинтезу жирних кислот (ЖК) і реакцій, що обмежує швидкість всього шляху. Крім участі як субстрату для біосинтезу ЖК малоніл-КоА, продукт реакції, що каталізується АСС, також відіграє важливу регуляторну роль при контролі мітохондріального захоплення ЖК за допомогою алостеричного

60

інгібування карнітинпальмітоїлтрансферази I (CPT-I), ферменту, що каталізує першу стадію мітохондріального окислення ЖК. Малоніл-КоА, таким чином, є ключовим метаболічним сигналом для контролю вироблення ЖК і використання у відповідь на зміни раціону і потреб у поживних речовинах у тварин, наприклад, під час фізичних навантажень, і, отже, відіграє

5 ключову роль у контролі вибору вуглеводів і жиру, що використовуються в печінці і скелетних м'язах [Harwood, 2005].

У ссавців ACC існує у вигляді двох тканеспецифічних ізоферментів, ACC1, яка міститься в ліпогенних тканинах (у печінці, жирових тканинах), і ACC2, яка міститься в окисних тканинах (печінка, серце, скелетні м'язи). ACC1 і ACC2 кодуються окремими генами, мають різне розподілення у клітинах і 75 % співпадіння в послідовності амінокислот, винятком є група, що приєднана до N-кінця ACC2, яка направляє ACC2 до мембрани мітохондрії. ACC1, в якій зазначена направляюча послідовність відсутня, локалізована в цитоплазмі. У серці і скелетних м'язах, які мають обмежену ємність до синтезу жирних кислот, малоніл-КоА, отримання якого опосередковано ACC2, регулює окислення ЖК. У печінці малоніл-КоА, що утворюється в

10 цитоплазмі під дією ACC1, задіяний у синтезі ЖК і елонгації, що призводить до утворення тригліцеридів і виробленні ЛПДНЩ, в той час як малоніл-КоА, отриманий на поверхні мітохондрій під дією ACC2, регулює окислення ЖК [Tong and Harwood, J. Cellular Biochem. 99: 1476, 2006]. Такий поділ малоніл-КоА виникає в результаті комбінації чинників, включаючи близькість ділянки синтезу [Abu-Elheiga et al., PNAS (USA) 102: 12011, 2005] і швидку дію малоніл-КоА-декарбоксилази [Cheng et al., J. Med. Chem. 49:1517, 2006].

Одночасне інгібування активності ферментів ACC1 і ACC2 дозволяє пригнічувати вироблення ЖК *de novo* в ліпогенних тканинах (наприклад, в печінці і жирових тканинах), стимулюючи в той же час окислення ЖК в окислювальних тканинах (наприклад, в печінці і скелетних м'язах), що, таким чином, забезпечує привабливу можливість сприятливого

20 одночасного впливу на безліч факторів ризику серцево-судинних захворювань, пов'язаних з ожирінням, діабетом, інсулінорезистентністю та метаболічним синдромом.

Кілька наборів даних переконливо підтверджують концепцію про те, що безпосереднє інгібування активності ACC є важливою терапевтичною мішенню для лікування ожиріння, діабету, інсулінорезистентності та метаболічного синдрому.

Абу-Ельхейга з співавторами [Abu-Elheiga et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:10207-10212, 2003] показали, що миші з нокаутом ACC2 мали знижений рівень малоніл-КоА в скелетних і серцевих м'язах, підвищений рівень окислення ЖК в м'язах, знижений вміст жиру в печінці, знижений загальний вміст жиру в організмі, підвищений рівень роз'єднуючого білка-3 (UCP) в скелетних м'язах, що є показником підвищеної витрати енергії, знижену масу тіла, знижений

30 рівень вільних ЖК в плазмі, знижений рівень глюкози в плазмі та знижений рівень глікогену в тканинах, а також були захищені від діабету і ожиріння, що викликані раціоном.

Севедж з співавторами [Savage et al., J. Clin Invest. 116: 817, 2006], використовуючи олігонуклеотиди, античуттєві до ACC1 і ACC2, показали стимуляцію окислення ЖК в виділених гепатоцитах щурів, а також у щурів на дієті з високим рівнем жирів, зниження рівня тригліцеридів в печінці, поліпшення чутливості до інсуліну, зниження вироблення глюкози в печінці і підвищення мРНК UCP1 у щурів на дієті з високим рівнем жирів. Зазначені ефекти при придушенні експресії одночасно ACC1 і ACC2 були більш вираженими в порівнянні з придушенням експресії ACC1 і ACC2 окремо.

Харвуд з співавторами [Harwood, et al., J. Biol. Chem. 278: 37099, 2003] показали, що неселективний до ізоферментів інгібітор ACC, CP-640186, який в рівній мірі інгібує ACC1 і ACC2 (IC₅₀ = ~ 60 нМ), виділені у щурів, мишей, мавп і людини, але не інгібує піруваткарбоксилази або пропіоніл-КоА-карбоксилазу, знижував синтез ЖК, синтез тригліцеридів і секрецію в клітинах Hep-G2, але не впливав на синтез холестерину, і знижував секрецію ароВ, не впливаючи на секрецію ароА1. CP-640186 також стимулював окислення ЖК в клітинах C2C12 і в тонких зрізах м'язів щурів і підвищував активність CPT-I в клітинах Hep-G2. У експериментальних тварин CP-640186 викликав сильне зниження концентрації малоніл-КоА в ліпогенних і окислювальних тканинах в ситому стані і натщесерце, знижував синтез ЖК у печінці та жирових тканинах і підвищував рівень окислення ЖК у всьому організмі. У щурів, раціон яких був багатий сахарозою, яким вводили CP-640186 протягом трьох тижнів, CP-640186 знижував

45 рівень тригліцеридів в печінці, м'язах і жирових тканинах, знижував масу тіла за рахунок селективного зниження рівня жиру, не знижуючи безжирову масу тіла, знижував рівень лептину, знижував гіперінсулінемію, викликану раціоном з високим вмістом сахарози, не змінюючи рівень глюкози в плазмі, і підвищував чутливість до інсуліну, що залежить від часу та дози.

Саха з співавторами [Saha, et al., Diabetes 55: A288, 2006] показали стимуляцію чутливості до інсуліну в м'язових тканинах мишей з інсулінорезистентністю при використанні CP-640186

60

протягом 30 хвилин після введення сполуки, а в дослідженнях Фурла з співавторами [Furler et al., Diabetes 55: A333, 2006] використовували аналіз з використанням подвійної мітки для того, щоб показати, що короткочасне (46 хвилин) лікування щурів з використанням CP-640186 стимулювало кліренс ЖК, не знижуючи кліренс глюкози.

АСС є ферментом, що обмежує швидкість синтезу жирних кислот, а її продукт, малоніл-КоА, є важливим регулятором окислення жирних кислот. Таким чином, інгібітори АСС знижують синтез ліпідів *de novo* і промотують окислення вже існуючого жиру. Така подвійна дія на метаболізм ліпідів підвищує ймовірність того, що інгібітори АСС будуть володіти значно більш високою ефективністю при зниженні рівня надлишкового жиру в порівнянні з іншими механізмами. Крім того, інгібітори АСС впливають на чутливість до інсуліну, рівень тригліцеридів у плазмі і тканинах і рівень глюкози в плазмі натще за рахунок зниження маси жиру у всьому організмі і в конкретних тканинах, не вимагаючи призначення декількох лікарських засобів.

Інгібіторам АСС потрібен доступ виключно до печінки і м'язам периферичної системи. Запобігання дії в ЦНС вирішує проблему багатьох побічних ефектів, пов'язаних з програмами лікування ожиріння на пізній стадії, спрямованими на рецептори ЦНС. Також очікується, що інгібітори АСС мають покращені профілі безпеки в порівнянні з існуючими агентами для лікування метаболічних захворювань. Наприклад, ймовірність того, що інгібітор АСС викликати гіпоглікемію, небезпечну для життя, що часто відбувається при використанні замінників інсуліну, стимуляторів секреції інсуліну та інгібіторів деградації інсуліну, є низькою. Крім того, так як інгібітори АСС знижують загальну масу жирів в організмі, то вони мають переваги перед глітазонами, частиною механізму дії яких є підвищення загальної маси жирів в організмі.

Агент периферичної дії, який викликає значну втрату маси і покращує інші кінцеві показники метаболізму, задовольняє вимогам FDA США для схвалення як нового агента проти ожиріння. Проте, якщо отримання схвалення для лікування ожиріння займе ще 5-7 років, то інгібітори АСС можуть бути схвалені для лікування сімейної комбінованої гіперліпідемії і неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). В даний час на ринку відсутні інгібітори АСС, тому інгібітор АСС, не селективний до ізоферментів, буде кращим способом терапії для лікування ожиріння і метаболічного синдрому.

Активність сполуки, що застосовується відповідно до даного винаходу як інгібітора АСС або при лікуванні ожиріння або метаболічного синдрому, можна досліджувати *in vitro* або *in vivo*. Визначення ефективності сполук відповідно до даного винаходу *in vivo* можна проводити на тваринній моделі ожиріння або метаболічного синдрому, наприклад, на моделі гризунів або приматів. Клітинні дослідження можна проводити з використанням, наприклад, клітинної лінії, виділеної з тканини, що експресує АСС. Крім того, можна проводити біохімічні дослідження або дослідження механізму дії, наприклад, дослідження транскрипції з використанням очищеного білка, нозерн-блот аналізу, ПЛР-РВ і т.д. Дослідження *in vitro* включають дослідження для визначення морфології клітин, експресії білка та/або цитотоксичності, активності пригнічення ферменту та/або функціональних наслідків обробки клітин з використанням сполук відповідно до даного винаходу. Альтернативні дослідження *in vitro* дозволяють кількісно оцінити здатність інгібітора зв'язуватися з молекулами білка або нуклеїновими кислотами всередині клітини. Зв'язування інгібітора можна вимірювати шляхом введення радіоактивної мітки в інгібітор перед зв'язуванням, виділення комплексу інгібітор/молекулярна мішень і визначення кількості зв'язаної радіопозначки. Як альтернативу зв'язування інгібітора можна визначати шляхом проведення конкурентного експерименту, в якому нові інгібітори інкубують з очищеними білками або нуклеїновими кислотами, пов'язаними з відомими радіолігандами. Детальний опис умов дослідження сполуки, що застосовується відповідно до даного винаходу, як інгібітор АСС, наведено нижче в розділі Приклади. Зазначені вище дослідження є типовими і не обмежують обсяг винаходу. Фахівці в даній галузі техніки повинні розуміти, що в традиційних дослідженнях можна проводити модифікації для розробки еквівалентних досліджень, в яких можна отримувати схожі результати.

Терміни "лікування", "лікувати", "виліковувати" що використовуються в цьому описі належать до пригнічування, ослаблення, затримки прояви або придушення прогресування захворювання або порушення або одного чи більше його симптомів, описаних у цій заявці. У деяких варіантах реалізації спосіб лікування можна проводити після розвитку одного або більше симптомів. В інших варіантах реалізації спосіб лікування можна проводити у відсутності симптомів. Наприклад, спосіб лікування можна проводити чутливому індивідууму перед появою симптомів (наприклад, з урахуванням історії симптомів та/або факторів генетичної чи іншої схильності).

Спосіб лікування також можна продовжувати після усунення симптомів, наприклад, для запобігання або затримки їх повторної появи.

Сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості метаболічного порушення або стану, раку, бактеріальної інфекції, грибової інфекції, паразитарної інфекції (наприклад, малярії), аутоімунного порушення, нейродегенеративного або неврологічного порушення, шизофренії, порушення, пов'язаного з кістками, захворювання печінки або захворювання серця.

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості захворювання, пов'язаного з АСС (Tong et al. "Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery" Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784-1803).

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості метаболічного порушення, захворювання або стану. У деяких варіантах реалізації метаболічне порушення являє собою ожиріння, метаболічний синдром, діабет або порушення, що пов'язані з діабетом, включаючи діабет 1 типу (інсулінозалежний цукровий діабет, IDDM) і діабет 2 типу (інсулінонезалежний цукровий діабет, NIDDM), порушену переносимість глюкози, інсулінорезистентність, гіперглікемію, ускладнення при діабеті, включаючи, але не обмежуючись ними, атеросклероз, коронарну хворобу серця, інсульт, хвороба периферичних судин, нефропатію, гіпертензію, нейропатію і нефропатію; захворювання, що супутні ожирінню, включаючи, але не обмежуючись ними, метаболічний синдром, дисліпідемію, гіпертензію, інсулінорезистентність, діабет (включаючи діабет 1 типу і 2 типу), хвороба коронарних артерій і серцеву недостатність. У деяких варіантах реалізації метаболічне порушення, захворювання або стан являє собою неалкогольну жирову хворобу печінки або печінкову інсулінорезистентність.

У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб лікування метаболічного порушення, захворювання або стану, описаного в цій заявці, що включає введення сполуки згідно з винаходом спільно з одним або більше фармацевтичними агентами. Відповідні фармацевтичні агенти, які можна застосовувати в комбінації зі сполуками згідно з винаходом включають агенти проти ожиріння (включаючи засоби, що пригнічують апетит), протидіабетичні агенти, антигіперглікемічні агенти, агенти, що знижують рівень ліпідів і агенти проти гіпертензії.

Відповідні агенти, що знижують рівень ліпідів, які можна використовувати спільно зі сполуками згідно з винаходом, включають, але не обмежуються ними, агенти, що сприяють виведенню жовчних кислот, інгібітори HMG-CoA редуктази, інгібітори HMG-CoA синтази, інгібітори всмоктування холестерину, інгібітори ацил-кофермент А-холестерин-ацилтрансферази (ACAT), інгібітори CETP, інгібітори скваленсинтетази, агоністи PPAR-альфа, модулятори рецептора FXR, модулятори рецептора LXR, інгібітори синтезу ліпопротеїнів, інгібітори ренін-ангіотензинової системи, часткові агоністи PPAR-дельта, інгібітори повторного всмоктування жовчних кислот, агоністи PPAR-гамма, інгібітори синтезу тригліцеридів, інгібітори мікросомального транспорту тригліцеридів, модулятори транскрипції, інгібітори скваленепоксидази, індуктори рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, інгібітори агрегації тромбоцитів, інгібітори 5-LO або FLAP, ніацин або хром, пов'язаний з ніацином.

Відповідні агенти проти гіпертензії, які можна застосовувати спільно зі сполуками згідно з винаходом, включають, але не обмежуються ними, діуретики, бета-адренергічні блокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), інгібітори нейтральної ендопептидази, антагоністи ендотеліну, судинорозширювальні засоби, антагоністи ангіотензинового рецептору II, альфа/бета-адренергічні блокатори, альфа-1-блокатори, агоністи альфа-2, інгібітори альдостерону, інгібітори мінералокортикоїдних рецепторів, інгібітори реніну і агенти, що зв'язують ангіопетин 2.

Відповідні протидіабетичні агенти, які можна застосовувати спільно зі сполуками згідно з винаходом, включають, але не обмежуються ними, інші інгібітори ацетил-КоА-карбоксилази (АСС), інгібітори DGAT-1, AZD7687, LCQ908, інгібітори DGAT-2, інгібітори моноацилгліцеринів-О-ацилтрансферази, інгібітори PDE-10, активатори AMPK, сульфонілсечовини (наприклад, ацетогексамід, хлорпропамід, діабінез, глібенкламід, гліпізид, глібурид, бліміпірид, гліклазид, гліпентид, гліхідон, глізоламід, толазамід, толбутамід), меглітинід, інгібітори альфа-амілази (наприклад, тендамістат, треастатін, AL-3688), інгібітори альфа-глюкозидгідролази (наприклад, акарбоза), інгібітори альфа-глюкозидази (наприклад, адипозин, каміглібоза, еміглітат, міглітол,

воглібоза, прадиміцин-Q, сарбостатин), агоністи PPAR-гамма (наприклад, балаглітазон, циглітазон, дарглітазон, енглітазон, ізаглітазон, піоглітазон, розиглітазон, троглітазон), агоністи PPAR-альфа/гамма (наприклад, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796 449, LR-90, MK-0767, SB-219994), бігуаніди (наприклад, метформін, буформін), модулятори GLP-1 (ексендин-3, ексендин-4), ліраглутид, албіглутид, ексенатид (Byetta), таспоглутид, ліксисенатид, дилаглутид, семаглутид, N, N-9924, TTP-054, інгібітори PTP-1B (тродускемін, екстракт Hyrtios), інгібітори SIRT-1 (наприклад, ресвератрол, GSK2245840, GSK184072), інгібітори DPP-IV (наприклад, ситагліптин, вілдагліптин, алогліптин, дутогліптин, лінагліптин, саксагліптин), стимулятори секреції інсуліну, інгібітори окислення жирних кислот, антагоністи A2, інгібітори JNK, активатори глюकोкінази (наприклад, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), інсулін, замінники інсуліну, інгібітори глікогенфосфорилази (наприклад, GSK1362885), інгібітори рецептора VPAC2, інгібітори SGLT2 (дапагліфозин, канагліфозин, BI-10733, тофогліфозин, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), модулятори глюкагонових рецепторів, модулятори GPR119 (наприклад, MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), похідні FGF21, агоністи рецептора TGR5 (GPBAR1) (наприклад, INT777), агоністи GPR40 (наприклад, TAK-875), агоністи GPR120, активатори рецепторів нікотинової кислоти (HM74A), інгібітори SGLT1 (наприклад, GSK1614235), інгібітори ферменту карнітинпальмітоїлтрансферази, інгібітори фруктозо-1,6-дифосфатази, інгібітори альдозоредуктази, інгібітори мінералокортикоїдних рецепторів, інгібітори TORC2, інгібітори CCR2, інгібітори CCR5, інгібітори PKC (наприклад, PKC-альфа, PKC-бета, PKC-гамма), інгібітори синтетази жирних кислот, інгібітори серинпальмітоїлтрансферази, модулятори GPR81, модулятори GPR39, модулятори GPR43, модулятори GPR41, модулятори GPR105, інгібітори Kv1.3, інгібітори ретинолзв'язуючого білка 4, модулятори глюкостероїдних рецепторів, інгібітори соматостатинових рецепторів (наприклад, SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5), інгібітори PDHK2, інгібітори PDHK4, інгібітори MAP4K4, модулятори IL1-бета і модулятори RXR-альфа.

Відповідні агенти проти ожиріння включають, але не обмежуються ними, інгібітори 11-бетагидроксистероїддегідрогенази, 1, інгібітори стеароїл-КоА десатурази (SCD-1), агоністи MCR-4, агоністи CCK-A, інгібітори повторного захоплення моноамінів (наприклад, сибутрамін), симпатоміметики, агоністи бета-3-адренергічних рецепторів, агоністи дофамінових рецепторів (наприклад, бромокриптин), меланоцитстимулюючий гормон і його аналоги, агоністи 5-HT2C (наприклад, локасерін / Belviq), антагоністи меланінконцентруючого гормону, лептин, аналоги лептину, агоністи лептину, антагоністи галаніна, інгібітори ліпази (наприклад, тетрагідроліпстатин / Orlistat), анорексигенні агенти (наприклад, агоністи бомбесіна), антагоністи NPY (наприклад, велнеперіт), PYY3-36 (і його аналоги), модулятори BRS3, змішані антагоністи опіоїдних рецепторів, тіроміметики, дегідроепіандростерон, агоністи або антагоністи глюкостероїдів, антагоністи орексина, агоністи GLP-1, циліарні нейротрофічні фактори (наприклад, Ахокіне), інгібітори агуї-зв'язаного білка людини (AGRP), антагоністи або зворотні агоністи H3, агоністи нейромедину U, інгібітори MTP/ApoB (наприклад, інгібітори MTP селективної дії в кишечнику, такі як дирлотапід, JTT130, Usistapide, SLX4090), інгібітори MetAp2 (наприклад, ZGN-433), агенти зі змішаною модуляторною активністю щодо двох або більше глюкагон, рецептори GIP і GLP1 (наприклад, MAR-701, ZP2929), інгібітори повторного захоплення норадреналіну, антагоністи опіоїдів (наприклад, налтрексон), антагоністи або зворотні агоністи рецептора CB1, агоністи або антагоністи греліну, оксинтомодулін або його аналоги, інгібітори повторного захоплення моноамінів (наприклад, тесофензин) і комбіновані агенти, (наприклад, бупропіон і зонісамід (Empatic), прамлінтид і метрелептин, бупропіон і налтрексон (Contrave), фентермін і топірамат (Qsymia).

У деяких варіантах реалізації агенти проти ожиріння, використовувані в комбінації зі сполуками згідно з винаходом, вибрані з інгібіторів MTP селективної дії в кишечнику (наприклад, дирлотапід, мітратапід, імплітапід, R56918), агоністи CCK-A, агоністи 5-HT2C (наприклад, лоркасерін/Belviq), агоністи MCR4, інгібітори ліпази (наприклад, Cetilistat), PYY3-36 (включаючи його аналоги і пегільовані аналоги), антагоністи опіоїдів (наприклад, налтрексон), олеоїлестрон, обінепїтид, прамлінтид, тесофензин, лептин, бромокриптин, орлістат, AOD-9604 і сибутрамін.

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості захворювання, пов'язаного з LKB1 або Kras. У деяких варіантах реалізації захворювання, пов'язане з LKB1 або Kras, вибрано з печінковоклітинної карциноми, ракових захворювань, пов'язаних з мутацією LKB1, ракових захворювань, що викликані втратою гетерозиготності LKB1 (LOH), ракових захворювань, пов'язаних з мутацією Kras, синдрому Пейтца-Егерса (PJS), хвороби Коудена (CD) і туберозного склерозу (TS) (Makowski et al. "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" British Journal of Cancer

(2008) 99, 683-688). У деяких варіантах реалізації захворювання, пов'язане з LKB1 або Kras, являє собою Kras-позитивну/LKB1-дефіцитну пухлину легені.

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, який є ефективними для лікування або зниження тяжкості ракового захворювання або для пригнічення росту або ініціювання апоптозу ракових клітин (Wang et al. "Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" *Biochem Biophys Res Commun.* (2009) 385(3), 302-306; Chajes et al. "Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" *Cancer Res.* (2006) 66, 5287-5294; Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" *Cancer Res.* (2007) 8180-8187; Brusselmans et al. "RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells" *Cancer Res.* (2005) 65, 6719-6725; Brunet et al. "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer" *Molecular Carcinogenesis* (2008) 47, 157-163; Cairns et al. "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradonna et al. "From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" *Biotechnology Advances* (2012) 30, 30-51).

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості меланоми. У деяких варіантах реалізації меланома являє собою меланому по активованому шляху MAPK (Petti et al. "AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway" *Melanoma Research* (2012) 22, 341-350).

Сполуки відповідно до даного винаходу можна застосовувати зокрема при потрібному негативному раку грудей, так як білок-супресор пухлини BRCA1 пов'язує і стабілізує неактивну форму ACC, підвищуючи, таким чином, регуляцію синтезу ліпідів *de novo*, це призводить до проліферації ракових клітин. Brunet et al. "BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer" *Mol. Carcinog.* (2008) 47(2), 157-163.

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості ліпосаркоми. Було показано, що зростання ліпосарком залежить від синтезу довголанцюгових жирних кислот *de novo* і інгібування ACC за рахунок ліпогенезу, що інгібується сорафеном А, а також зростання пухлинних клітин (Olsen et al. "Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma" *International J. of Oncology* (2010) 36, 1309-1314).

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості захворювання печінки. У деяких варіантах реалізації захворювання печінки вибрано з гепатиту С, печінковоклітинної карциноми, сімейної комбінованої гіперліпідемії і неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), раку печінки, холангіокарциноми, ангіосаркоми, гемангіосаркоми і прогресуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу.

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості бактеріальної інфекції або для пригнічення росту бактерій.

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості грибової інфекції або пригнічення росту грибкових клітин (Shen et al. "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product" *Molecular Cell* (2004) 16, 881-891).

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості бактеріальної інфекції (Tong, L. et al. *J. Cell. Biochem.* (2006) 99, 1476-1488).

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості вірусної інфекції (Munger et al. *Nat. Biotechnol.* (2008) 26, 1179-1186). У деяких варіантах реалізації вірусна інфекція являє собою гепатит С.

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості неврологічного захворювання (Henderson et al. *Neurotherapeutics* (2008) 5, 470-480; Costantini et al. *Neurosci.* (2008) 9 Suppl. 2:S16; Baranano et al. *Curr. Treat. Opin. Neurol.* (2008) 10, 410-419).

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості паразитарної інфекції або пригнічення росту паразитів (наприклад, малярії та токсоплазми: Gornicki et al. "Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites" *International Journal of Parasitology* (2003) 33, 885-896; Zuther et al. "Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase" *PNAS* (1999) 96 (23) 13387-13392).

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна вводити в будь-якій кількості і за допомогою будь-якого способу введення, які є ефективними для лікування або зниження тяжкості серцевого порушення. У деяких варіантах реалізації серцеве порушення являє собою гіпертрофію серця. У деяких варіантах реалізації серцеве порушення виліковують або знижують його тяжкість за допомогою кардіозахисного механізму за рахунок підвищеного окислення жирних кислот, викликаного інгібуванням АСС (Kolwicz et al. "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" *Circ. Res.* (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128).

У конкретних варіантах реалізації сполуки і композиції у відповідності зі способом згідно з винаходом можна застосовувати як гербіциди. У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропоновано спосіб придушення зростання або життєздатності рослин, що включає обробку рослин сполуками згідно з винаходом. У деяких варіантах реалізації цього винаходу сполуки відповідно до даного винаходу можна застосовувати для придушення росту або життєздатності рослин шляхом інгібування АСС. У деяких варіантах реалізації спосіб згідно з винаходом включає застосування сполук відповідно до даного винаходу для придушення вироблення жирних кислот або підвищення окислення жирних кислот в рослинах.

Точна необхідна кількість є різною для кожного суб'єкта і залежить від виду, віку і загального стану суб'єкта, тяжкості інфекції, конкретного агента, його способу введення і т.д. Сполуки згідно з цим винаходом переважно отримують у вигляді стандартної лікарської форми для простоти введення і однорідності дозувань. Вираз "стандартна лікарська форма", що використовується в даному описі, належить до фізично окремої частинки агента, відповідною для пацієнта, що піддається лікуванню. Слід розуміти, тим не менш, що загальна кількість сполук і композицій відповідно до даного винаходу, що вводиться за день, визначається лікуючим лікарем в рамках ретельного медичного дослідження. Конкретне ефективне дозування для будь-якого конкретного пацієнта або організму залежить від ряду факторів, включаючи порушення, що піддається лікуванню і тяжкість порушення, активність конкретної застосовуваної сполуки; конкретну застосовувану композицію; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і раціон пацієнта; час введення, спосіб введення та швидкість виведення конкретної застосовуваної сполуки; тривалість курсу лікування; лікарські засоби, що застосовуються в комбінації або одночасно з конкретною застосовуваною сполукою та інші фактори, що добре відомі в області медицини. Термін "пацієнт", використовуваний в цій заявці, позначає тварину, переважно ссавець і найбільш переважно людину.

Фармацевтично прийнятні композиції згідно з винаходом можна вводити людині та іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, внутрішньовагінально, інтраперитонеально, місцево (у вигляді порошків, мазей або крапель), трансбуккально, у вигляді перорального або назального спрею і т.д. залежно від тяжкості інфекції, що піддається лікуванню. У конкретних варіантах реалізації для досягнення бажаної терапевтичної дії сполуки відповідно до даного винаходу можна вводити перорально або парентерально при рівні дозувань від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, переважно від приблизно 1 мг/кг до приблизно 25 мг/кг маси тіла суб'єкта в день один або більше разів на день.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають, але не обмежуються ними, фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. На додаток до активних сполук рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, що традиційно використовуються в даній галузі техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, агенти, що підвищують розчинність і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат,

пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла (зокрема бавовняне, арахісове, кукурудзяне, зародкове, оливкове, рицинова і кунжутне масла), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі і складні ефіри жирних кислот і сорбітану та їх суміші. Крім інертних розріджувачів пероральні композиції також можуть включати допоміжні речовини, такі як зволожувачі, емульгуючі та суспендуючі агенти, підсолоджувачі, добавки що

підсилюють смакові властивості та ароматизатори. Ін'єкуючі препарати, наприклад, стерильні ін'єкційні водні або масляні суспензії, можна одержувати відповідно до відомого рівня техніки з використанням відповідних диспергуючих агентів або зволожувачів і суспендуючих агентів. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин, суспензію або емульсію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин у 1,3-бутандіолі. До числа прийнятних наповнювачів і розчинників, які можна застосовувати, входять вода, розчин Рінгера, USP, і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла традиційно застосовують як розчинник або суспендуючого середовища. Для цього завдання можна застосовувати будь-яке легке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для отримання ін'єкційних препаратів застосовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Ін'єкуючі склади можна стерилізувати, наприклад, шляхом фільтрування через фільтр, що утримує бактерії, або шляхом включення стерилізуючих агентів у вигляді стерильних твердих композицій, які можна розчиняти або диспергувати у стерильній воді чи в іншому стерильному середовищі для ін'єкцій перед застосуванням.

Для продовження дії сполуки відповідно до даного винаходу часто є бажаним уповільнення всмоктування сполуки, що вводиться шляхом підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Цього можна досягти за рахунок використання рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини з низькою розчинністю у воді. Швидкість всмоктування сполуки в результаті буде залежати від швидкості розчинення, яка в свою чергу може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми. Як альтернатива затримки всмоктування сполуки парентерально введеної форми досягають шляхом розчинення або суспендування сполуки в масляному наповнювачі. Ін'єкуючі депо отримують шляхом мікроінкапсулювання сполуки в матриці із біорозчинних полімерів, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення сполуки до полімеру і природи конкретного застосовуваного полімеру можна контролювати швидкість вивільнення сполуки. Приклади інших біорозчинних полімерів включають полі(ортоефіри) та полі(ангідриди). Ін'єкуючі склади у вигляді депо також отримують шляхом включення сполуки в ліпосоми або мікроемульсії, сумісні з тканинами організму.

Композиції для ректального або внутрішньовагінального введення переважно являють собою супозиторії, які можна отримувати шляхом змішування сполук відповідно до даного винаходу з придатними наповнювачами, що не викликають подразнень, чи носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторія, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкими при температурі тіла, а отже плавляться в прямій кишці або в піхві і вивільняють активну сполуку.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки і гранули. У зазначених твердих лікарських формах активні сполуки змішано щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, таким як цитрат натрію або фосфат дикальцію, та/або з а) наповнювачами чи речовинами-наповнювачами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, b) зв'язуючими речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і аравійська камедь, c) зволожуючими агентами, такими як гліцерин, d) розпушувачами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію, e) агентами, які утримують речовини в розчині, такими як парафін, f) прискорювачами всмоктування, такими як сполуки четвертинного амонію, g) зволожувачами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і гліцерилмоностеарат, h) абсорбентами, такими як каолін та бентонітова глина, і i) змащувачами речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, магнію стеарат, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, і їх сумішами. У разі капсул, таблеток і пілюль лікарська форма також може містити буферні агенти.

Тверді композиції подібного типу також можна застосовувати як наповнювач для м'яких і твердонаповнених желатинових капсул з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярних поліетиленгліколів і т.д. Тверді лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки та гранули, можна отримувати з використанням покриттів і оболонки, таких як кишковорозчинні оболонки та інші оболонки, що добре відомі в

області отримання фармацевтичних складів. Вони можуть необов'язково містити затемнюючі агенти, також лікарські форми можуть мати такий склад, що вони вивільняють активний(і) інгредієнт(и) виключно або переважно в певній частині кишкового тракту, можливо уповільненим чином. Приклади заливальних композицій, які можна застосовувати, включають

5 полімерні речовини та віск. Тверді композиції подібного типу також можна застосовувати як наповнювачі для м'яких і твердонаповнених желатинових капсул з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярних поліетіленгліколів і т.д.

Активні сполуки також можуть бути мікроінкапсульовані в один або більше наповнювачів, зазначених вище. Тверді лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки та гранули, можна отримувати з використанням покриттів і оболонок, таких як кишковорозчинні оболонки та інші оболонки, що добре відомі в області отримання фармацевтичних складів. У зазначених твердих лікарських формах активні сполуки можуть бути змішані щонайменше з одним інертним розчинником, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Зазначені лікарські форми також

10 можуть містити відповідно до традиційної практики додаткові речовини, що відмінні від інертних розріджувачів, наприклад, змашувальні речовини, використовувані для одержання таблеток, та інші технологічні добавки для отримання таблеток, такі як стеарат магнію і мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пілюль лікарські форми також можуть містити буферні агенти. Вони можуть необов'язково містити затемнюючі агенти, також лікарські форми можуть

15 мати такий склад, що вони вивільняють активний(і) інгредієнт(и) виключно або переважно в певній частині кишкового тракту, можливо уповільненим чином. Приклади заливальних композицій, які можна застосовувати, включають полімерні речовини та віск.

Лікарські форми для місцевого або черезшкірного введення сполуки згідно з винаходом включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, інгальовані склади або

25 пластири. Активний компонент змішують в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і при необхідності з консервантами чи буферними речовинами. Мається на увазі, що офтальмологічні склади, вушні краплі і очні краплі включені в обсяг даного винаходу. Крім того, даний винахід охоплює застосування черезшкірних пластрів, які мають додаткову перевагу, забезпечуючи контрольовану доставку сполуки в організм. Зазначені лікарські форми можна

30 отримувати шляхом розчинення або розподілу сполуки в придатному середовищі. Для підвищення перенесення сполуки через шкіру також можна використовувати підсилювачі всмоктування. Швидкість можна контролювати шляхом забезпечення мембрани, контролюючої швидкість, або диспергування сполуки в полімерній матриці або гелі.

Відповідно до одного з варіантів реалізації винахід належить до способу інгібування АСС в біологічному зразку, що включає стадію приведення в контакт зазначеного біологічного зразка та сполуки відповідно до даного винаходу або композиції, що містить вказані сполуки.

У конкретних варіантах реалізації винахід належить до способу модуляції рівня жирних кислот в біологічному зразку, що включає стадію приведення в контакт зазначеного біологічного зразка та сполуки відповідно до даного винаходу або композиції, що містить вказані сполуки.

Термін "біологічний зразок", який використовується в даному описі, включає без обмежень клітинні культури або екстракти; матеріали після біопсії ссавця або їх екстракти; а також кров, слину, сечу, кал, сперму, слизи чи інші рідкі середовища організму або їх екстракти.

Інгібування ферментів у біологічному зразку придатне для ряду завдань, відомих фахівцям в даній галузі техніки. Приклади зазначених завдань включають, але не обмежуються ними, біологічні дослідження, дослідження експресії генів і виявлення біологічних мішеней.

Інший варіант реалізації даного винаходу належить до способу інгібування АСС у пацієнта, що включає стадію введення вказаному пацієнтові сполуки відповідно до даного винаходу або композиції, що містить вказані сполуки.

Згідно з іншим варіантом реалізації винахід належить до способу інгібування вироблення жирних кислот, стимуляції окислення жирних кислот або до способу, що викликає обидва зазначені ефекти у пацієнта, що включає стадію введення вказаному пацієнтові сполуки відповідно до даного винаходу або композиції, що містить вказані сполуки. Згідно конкретних варіантів реалізації винахід належить до способу інгібування вироблення жирних кислот, стимуляції окислення жирних кислот або до способу, що викликає обидва зазначені ефекти, у

50 пацієнта, що приводить до зниження ожиріння або ослаблення симптомів метаболічного синдрому, що включає стадію введення вказаному пацієнтові сполуки відповідно до даного винаходу або композиції, що містить вказані сполуки. В інших варіантах реалізації в даному винаході запропоновано спосіб лікування порушення, опосередкованого АСС, у пацієнта, що потребує в цьому, що включає стадію введення вказаному пацієнтові сполуки відповідно до

55

даного винаходу або містить його фармацевтично прийнятної композиції. Зазначені порушення докладно описані в цій заявці.

У деяких варіантах реалізації сполуки і композиції згідно з винаходом можна застосовувати в способі лікування ожиріння або іншого метаболічного порушення. У конкретних варіантах реалізації сполуки і композиції згідно з винаходом можна застосовувати для лікування ожиріння або іншого метаболічного порушення у ссавця. У конкретних варіантах реалізації ссавець являє собою пацієнта-людину. У конкретних варіантах реалізації сполуки і композиції згідно з винаходом можна застосовувати для лікування ожиріння або іншого метаболічного порушення у пацієнта-людини.

У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропоновано спосіб лікування ожиріння або іншого метаболічного порушення, що включає введення сполуки або композиції згідно з винаходом пацієнту з ожирінням або іншим метаболічним порушенням. У конкретних варіантах реалізації спосіб лікування ожиріння або іншого метаболічного порушення включає введення сполук або композицій відповідно до даного винаходу ссавцю. У конкретних варіантах реалізації ссавець являє собою людину. У деяких варіантах реалізації метаболічне порушення являє собою дисліпідемію або гіперліпідемію. У деяких варіантах реалізації ожиріння є симптомом синдрому Прадера-Віллі, синдрому Барді-Бідля, синдрому Коена або синдрому МОМО. У деяких варіантах реалізації ожиріння є побічним ефектом введення іншого лікарського засобу, включаючи, але не обмежуючись ними, інсулін, сульфінілсечовини, тiazолідиндіони, антипсихотичні засоби, антидепресанти, стероїди, протисудомні засоби (включаючи фенітоїн і вальпроат), пізотифен або гормональні засоби контрацепції.

У конкретних варіантах реалізації в даному винаході запропоновано спосіб лікування раку або іншого проліферативного порушення, що включає введення сполуки або композиції згідно з винаходом пацієнтові, страждаючому від раку або іншого проліферативного порушення. У конкретних варіантах реалізації спосіб лікування раку або іншого проліферативного порушення включає введення сполук і композицій відповідно до даного винаходу ссавцю. У конкретних варіантах реалізації ссавець являє собою людину.

Терміни "придушення раку" що використовуються в цьому описі або "придушення проліферації ракових клітин" належать до придушення зростання, поділу, дозрівання або життєздатності ракових клітин та/або до ініціювання смерті ракових клітин окремо або у вигляді агрегатів з іншими раковими клітинами за рахунок цитотоксичної дії, вичерпання поживних речовин або ініціювання апоптозу.

Приклади тканин, що містять ракові клітини, проліферацію яких пригнічують з використанням сполук і композицій, описаних у цій заявці, і щодо яких придатні способи, описані в цій заявці, включають, але не обмежуються ними, груди, простату, мозок, кров, кістковий мозок, печінку, підшлункову залозу, шкіру, нирку, товсту кишку, яєчники, легені, яєчка, пеніс, щитовидну залозу, парашитовидну залозу, гіпофіз, виличкову залозу, сітківку, судинну оболонку ока, кон'юнктиву, селезінку, голову, шию, трахею, жовчний міхур, пряму кишку, слинні залози, надниркову залозу, горло, стравохід, лімфатичні вузли, потові залози, сальні залози, м'язи, серце і шлунок.

У деяких варіантах реалізації ракове захворювання, яке піддають лікуванню із застосуванням сполук або композицій відповідно до даного винаходу, являє собою меланому, ліпосаркому, рак легенів, рак грудей, рак простати, лейкомію, рак нирки, рак стравоходу, рак мозку, лімфому або рак товстої кишки. У конкретних варіантах реалізації рак являє собою первинну ефузійну лімфому (PEL). У конкретних переважних варіантах реалізації ракове захворювання, що піддається лікуванню із застосуванням сполук або композицій відповідно до даного винаходу, являє собою рак по активованому шляху MAPK. У деяких варіантах реалізації рак по активованому шляху MAPK являє собою меланому. У конкретних переважних варіантах реалізації ракове захворювання, що піддається лікуванню із застосуванням сполук або композицій відповідно до даного винаходу, являє собою рак, пов'язаний з мутацією BRCA1. В особливо кращому варіанті реалізації рак, що піддається лікуванню із застосуванням сполук або композицій відповідно до даного винаходу, являє собою потрібний негативний рак грудей.

У конкретних варіантах реалізації захворювання, яке можна виліковувати із застосуванням сполук відповідно до даного винаходу, являє собою неврологічне порушення. У деяких варіантах реалізації неврологічне порушення являє собою хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, епілепсію, ішемію, вікове порушення пам'яті, помірний когнітивний розлад, атаксію Фрідрейха, епілепсію з дефіцитом GLUT1, лепречаунізм, синдром Рабсона-Менденхолла, деменцію після шунтування коронарних артерій, втрату пам'яті, викликану анестезією, аміотрофічний латеральний склероз, гліому або хворобу Хантінгтона.

У конкретних варіантах реалізації захворювання, яке можна виліковувати із застосуванням сполук відповідно до даного винаходу, є інфекційне захворювання. У деяких варіантах реалізації інфекційне захворювання являє собою вірусну інфекцію. У деяких варіантах реалізації вірусна інфекція являє собою цитомегаловірусну інфекцію або грип. У деяких варіантах реалізації інфекційне захворювання являє собою грибову інфекцію. У деяких варіантах реалізації інфекційне захворювання являє собою бактеріальну інфекцію.

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування.

Залежно від конкретного стану або захворювання, що піддається лікуванню, в комбінації з сполуками згідно з винаходом можна вводити додаткові терапевтичні агенти, які зазвичай вводять для лікування вказаного стану. Додаткові терапевтичні агенти, які зазвичай вводять для лікування конкретного захворювання або стану, що використовуються в цьому описі "придатні для лікування захворювання або стану".

У конкретних варіантах реалізації запропоновану сполуку або що містить його композицію вводять в комбінації з іншим інгібітором АСС або агентом проти ожиріння. У деяких варіантах реалізації запропоновану сполуку або що містить його композицію вводять в комбінації з одним або більше іншими терапевтичними агентами. Деякі терапевтичні агенти включають, але не обмежуються ними, агенти, такі як орлістат (Xenical), стимулятори ЦНС, Qsymia або Belviq.

У конкретних варіантах реалізації запропоновану сполуку або що містить його композицію вводять в комбінації з іншим протираковим, цитотоксичним або хіміотерапевтичним агентом пацієнтові, який цього потребує.

У конкретних варіантах реалізації протиракові або хіміотерапевтичні агенти, вживані в комбінації зі сполуками або композиціями відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, метформін, фенформін, буформін, іматиніб, нілотиніб, гефтиніб, сунітиніб, карфілзоміб, саліноспорамід А, ретиноеву кислоту, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин, мехлоретамін, циклофосфамід, хлорамбуцил, ізофосфамід, азатіоприн, меркаптопурин, доксифлуридин, фторурацил, гемцитабін, метотрексат, тіогуанін, вінкристин, вінбластин, винорелбін, віндесин, подофілотоксин, етопозид, теніпозид, тафлупозид, паклітаксел, доцетаксел, іринотекан, топотекан, амсакрин, актиноміцин, доксорубіцин, даунорубіцин, валрубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, плікаміцин, мітоміцин, мітоксантрон, мелфалан, бусульфан, капецитабін, пеметрексед, епотілоні, 13-цис-ретиноеву кислоту, 2-CdA, 2-хлордеоксіденозин, 5-азацидин, 5-фторурацил, 5-FU, 6-меркаптопурин, 6-MP, 6-TG, 6-тіогуанін, абраксан, Accutane®, актиноміцин D, Adriamycin®, Atracuril®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, альдеслейкін, алемтузумаб, ALIMTA, алітретиноін, Alkaban-AQ®, Alkeran®, повністю транс-ретиноеву кислоту, альфа-інтерферон, алтретамін, аметоптерін, аміфостин, аміноглутетимід, анагрелід, Anandron®, анастрозол, арабінозілцитозин, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, триоксид миш'яку, Arzerra™, аспарагіназу, ATRA, Avastin®, азацитидин, BCG, BCNU, бендамустин, бавацизумаб, бексаротен, BEXXAR®, бікалутамід, BiCNU, Blenoxane®, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, Busulfex®, C225, лейковорин кальцію, Campath®, Campotosar®, камптотецин-11, капецитабін, Carac™, карбоплатин, кармустин, капсулу-імплантат з кармустином, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, цетуксимаб, хлорамбуцил, цитоворум фактор, кладрибін, кортизон, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytoxan®, дакарбазин, дакоген, дактиноміцин, дарбепоетин альфа, дасатиніб, дауноміцин, даунорубіцину гідрохлорид, ліпосомальний даунорубіцин, DaunoXome®, декадрон, децитабін, Delta-Cortef®, Deltasone®, денілейкін, дифтитокс, DepoCyt™, дексаметазон, дексаметазону ацетат, дексаметазону натрію фосфат, дексазон, дексразоксан, DHAD, DIC, діодекс, доцетаксел, DoxiL®, доксорубіцин, ліпосомальний доксорубіцин, Droxi™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, епірубіцин, епоетин альфа, Ербітукс, ерлотиніб, L-аспарагіназою Ервін, естрамустин, ETIOЛ, Etopophos®, етопозид, етопозиду фосфат, Eulexin®, еверолімус, Evista®, ексеместан, Fareston®, Faslodex®, Femara®, філграстім, флоксуридин, Fludara®, флударабін, Fluoroplex®, фторурацил, фторурацил (крем), флуоксиместерон, флутамід, фолинову кислоту, FUDR®, фулвестрант, Г-КСФ, гефітиніб, гемцитабін, гемтузумаб, озогаміцин, Gemzar Gleevec™, капсулу-імплантат Gliadel®, ГМ-КСФ, госерелін, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, гланулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, Halotestin®, Herceptin®, гексадрол, Hexalen®, гексаметилмеламін, НММ, Нусамтин®, Hydrea®, Hydrocort Acetate®, гідрокортизон, гідрокортизону натрію фосфат, гідрокортизону натрію сукцинат, гідрокортон фосфат, гідроксисечовину, ібрітумомаб, ібрітумомаб, тіоуксетан, Idamycin®, Idarubicin Ifex®, ІФН-альфа, іфосфамід, IL-11, IL-2, іматиніб, мезилату, імідазолу карбоксамід, інтерферон альфа, інтерферон альфа-2b (кон'югат ПЕГ), інтерлейкін-2, інтерлейкін-11, Intron A® (інтерферон альфа-2b), Iressa®, іринотекан,

изотретиноин, іксабепілон, Ixempra™, Kidrolase®, Lanacort®, лапатиніб, L-аспарагіназу, LCR, леналідомід, летрозол, лейковорин, лейкеран, Leukine™, лейпролід, лейкокрістин, Leustatin™, ліпосомальний Ага-С, рідкий Pred®, ломустин, L-PAM, L-сарколізин, Lupron®, депо Lupron®, Matulane®, максидекс, мехлоретамін, мехлоретаміна гідрохлорид, Medralone®, Medrol®, Megace®, 5 мегестрол, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, месна, Mesnex™, метотрексат, метотрексат натрію, метилпреднізолон, Meticorten®, мітоміцин, мітоміцин С, мітоксантрон, M-Predniso®, MTC, MTX, Mustargen®, мустин, Mutamycin®, Myleran®, Mylocel™, Mylotarg®, Navelbine®, неларабін, Neosar®, Neulasta™, Neumega®, Neupogen®, Nexavar®, Nilandron®, нілотиніб, нілутамід, Nipent®, азотистий іприт, Novaldex®, Novantrone®, Nplate, октреотид, октреотида ацетат, офатумумаб, Oncospar®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™, опрелвекін, Orapred®, Orasone®, оксаліплатин, паклітаксел, паклітаксел, пов'язаний з білком, памідронат, панітумумаб, Panretin®, Paraplatin®, пазопаніб, PEDIAPRED®, ПЕГ-інтерферон, пегаспаргазу, пегфілграстим, PEG-INTRON™, ПЕГ-L-аспарагіназу, пеметрексед, пентостатин, фенілаланін-іприт, Platinol®, Platinol-AQ®, преднізолон, преднізон, Prelone®, прокарбазин, PROCrit®, Proleukin®, 15 проліфероспан 20 з кармустиновим імплантатом, Purinethol®, ралоксифен, Revlimid®, Rheumatrex®, Rituxan®, ритуксимаб, Roferon-A® (інтерферон альфа-2а), роміплостім, Rubex®, рубідоміцину гідрохлорид, Sandostatin®, Sandostatin LAR®, сарграмостім, Solu-Cortef®, Solu-Medrol®, сорафеніб, SPRYCEL™, STI-571, стрептозоцин, SU11248, сунітиніб, Sutent®, тамоксифен, Tarceva®, Targretin®, Tassigna®, Taxol®, Taxotere®, Temodar®, темозоломід, 20 темсіролімус, тенипозид, TESPA, талідомід, Thalomid®, TheraCys®, тіогуанін, Thioguanine® в таблетках, тіофосфамід, Thioplex®, тіотепа, TICE®, Toposar®, топотекан, тореміфен, Torisel®, тосітумомаб, трастузумаб, Treanda®, третиноїн, Trexall™, Trisenox®, TSPA, TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoid®, Viadur™, Vidaza®, вінбластин, вінбластину сульфат, Vincasar Pfs®, вінкрістин, винорелбін, винорелбіну тартрат, VLB, VM-26, воріностат, 25 вотреїєнт, VP-16, Vumon®, Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoladex®, золедронову кислоту, золінза, Zometa® або комбінації будь-яких наведених вище засобів.

У конкретних варіантах реалізації сполуки відповідно до даного винаходу можна вводити спільно з бігуанідом, вибраним з метформіну, фенформіну або буформіну, пацієнту, який цього 30 потребує. У конкретних варіантах реалізації пацієнт, якому вводять комбінацію сполуки відповідно до даного винаходу і бігуаніду, страждає від раку, ожиріння, захворювання печінки діабету або двох або більше наведених вище захворювань.

У конкретних варіантах реалізації спільно зі сполуками згідно з винаходом можна вводити комбінацію 2 або більше терапевтичних агентів. У конкретних варіантах реалізації спільно зі 35 сполуками згідно з винаходом можна вводити комбінацію 3 або більше терапевтичних агентів.

Інші приклади агентів, з якими можна об'єднувати інгібітори відповідно до даного винаходу, включають без обмежень: вітаміни і харчові добавки, вакцини проти раку, засоби лікування нейтропенії (наприклад, Г-КСФ, філграстим, ленограстим), засоби лікування тромбоцитопенії (наприклад, переливання крові, еритропоєтин), інгібітори PI3-кінази (PI3K), інгібітори MEK, активатори AMPK, інгібітори PCSK9, інгібітори ділянки SREBP-1-протеази, інгібітори HMG CoA-редуктази, засоби від нудоти (наприклад, антагоністи рецептора 5-HT3, антагоністи дофаміну, антагоністи рецептора NK1, антагоністи гістамінових рецепторів, каннабіноїди, бензодіазепіни або антихолінергічні засоби), засоби лікування хвороби Альцгеймера, такі як Aricept® і Exelon®; засоби лікування хвороби Паркінсона, такі як L-DOPA/карбідopa, ентакапон, ропірол, праміпексол, бромокриптин, перголід, тригексефендил і амантадин; агенти для лікування розсіяного склерозу (MS), такі як бета-інтерферон (наприклад, Avonex® і Rebif®), Copaxone® і мітоксантрон; засоби лікування астми, такі як Албутерол і Singulair®; агенти для лікування шизофренії, такі як зіпрекса, ріспердал, сероквель і галоперидол; протизапальні агенти, такі як кортикостероїди, блокатори ФНП-альфа, IL-1 RA, азатіоприн, циклофосфамід і сульфасалазин; імуномодулятори або імунодепресанти, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин, 50 мікофенолята мофетил, інтерферони, кортикостероїди, циклофосфамід, азатіоприн і сульфазалазин; нейротропні чинники, такі як інгібітори ацетилхолінестерази, інгібітори MAO, інтерферони, протисудомні засоби, блокатори іонних каналів, рілузол і агенти проти хвороби Паркінсона; агенти для лікування серцево-судинних захворювань, такі як бета-блокатори, інгібітори ACE, діуретики, нітрати, блокатори кальцієвих каналів і статини, фібрати, інгібітори всмоктування холестерину, агенти, що сприяють виведенню жовчних кислот і ніацин; агенти для лікування захворювань печінки, такі як кортикостероїди, холестирамін, інтерферони та противірусні агенти; агенти для лікування порушень крові, такі як кортикостероїди, агенти проти лейкемії та фактори росту; агенти для лікування порушень імунодефіциту, такі як гамма-глобулін; і протидіабетичні агенти, такі як бігуаніди (метформін, фенформин, буформін), 60 тiazолідиндіони (росиглітазон, піоглітазон, троглітазон), сульфонілсечовини (толбутамід,

ацетогексамід, толазамід, хлорпропамід, гліпізид, глібурид, глімепірид, гліклазид), меглітинід (репаглінід, натеглінід), інгібітори альфа-глюкозидази (міглітол, акарбоза), інкретиноміметики (ексенатид, ліраглутид, таспоглутид), аналоги шлункових інгібіторних пептидів, інгібітори DPP-4 (вілдагліптин, сітагліптин, саксагліптин, лінагліптин, алогліптин), аналоги аміліна (прамлінтид) і інсулін і аналоги інсуліну.

У конкретних варіантах реалізації сполуки відповідно до даного винаходу або таку що містить їх фармацевтичну композицію вводять в комбінації з нечутливими агентами, моноклональним або поліклональним антитілом або терапевтичними засобами міРНК.

Зазначені додаткові агенти можна вводити окремо від композиції, що містить сполуки відповідно до даного винаходу, як частину схеми введення декількох доз. Як альтернативу вказані агенти можна вводити в одній лікарській формі, в суміші зі сполукою відповідно до даного винаходу у вигляді однієї композиції. У разі схеми введення декількох доз два активних інгредієнта можна вводити одночасно, послідовно або з інтервалом один від одного, як правило, з інтервалом не більше п'яти годин один від одного.

Використовуваний в даному описі термін "комбінація", "об'єднаний" та споріднені терміни належать до одночасного або послідовного введенню терапевтичних агентів відповідно до даного винаходу. Наприклад, сполуки згідно даним винаходом можна вводити спільно з іншим терапевтичним агентом одночасно або послідовно в окремих стандартних лікарських формах або спільно в єдиній стандартній лікарській формі. Відповідно, в даному винаході запропонована єдина стандартна лікарська форма, що містить сполуку формули I, додатковий терапевтичний агент і фармацевтично прийнятний носій, допоміжна речовина або наповнювач.

Кількість сполуки відповідно до даного винаходу і додаткового терапевтичного агента (в композиціях, що містять додатковий терапевтичний агент, описаних вище), яку можна об'єднувати з речовинами-носіями для отримання єдиної лікарської форми, може бути різним і залежить від господаря, який зазнає лікування, і конкретного способу введення. Переважно композиції згідно з винаходом слід отримувати таким чином, щоб можна було вводити дозування 0,01 - 100 мг/кг маси тіла/день сполуки відповідно до даного винаходу.

У зазначених композиціях, що містять додатковий терапевтичний агент, зазначений додатковий терапевтичний агент і сполуки відповідно до даного винаходу можуть мати синергічну дію. Таким чином, кількість додаткового терапевтичного агента в зазначених композиціях може бути нижче кількості, необхідної при монотерапії із застосуванням виключно зазначеного терапевтичного агента. У зазначених композиціях додатковий терапевтичний агент можна вводити в дозуванні 0,01-100 мкг/кг маси тіла/день.

Кількість додаткового терапевтичного агента в композиціях відповідно до даного винаходу не перевищує кількість, яку зазвичай вводять у вигляді композиції, що містить вказаний терапевтичний агент як єдиний активний агент. Переважно кількість додаткового терапевтичного агента в композиціях, запропонованих у даному винаході, знаходиться в діапазоні від приблизно 50 до 100 % від кількості, зазвичай що міститься в композиції, що містить вказаний агент як єдиний терапевтично активний агент.

Винахід додатково належить до композиції для сільськогосподарського застосування, що містить щонайменше одну сполуку формули I, так як визначено вище, або його сільськогосподарсько прийнятну сіль і рідкий або твердий носій. Відповідні носії, а також допоміжні добавки і додаткові активні сполуки, які також можуть міститися в композиції згідно з винаходом, визначені нижче.

Відповідні "сільськогосподарсько прийнятні солі" включають, але не обмежуються ними, солі катіонів або солі приєднання кислот, де катіони і аніони, відповідно, не чинять негативного впливу на фунгіцидну дію сполук формули I. Таким чином, придатними катіонами, зокрема є іони лужних металів, переважно натрію і калію, лужноземельних металів, переважно кальцію, магнію та барію, та перехідних металів, переважно марганцю, міді, цинку і заліза, а також іон амонію, який при бажанні може містити від одного до чотирьох C_{1-C4}алкільних замісників та/або фенільний або бензильний замісник, переважно іон діізопропіламонію, тетраметиламонію, тетрабутиламонію, триметилбензиламонію. Додаткові сільськогосподарсько прийнятні солі включають іони фосфонію, іони сульфонію, переважно трі(C_{1-C4}алкіл)сульфонію, і іони сульфоксонію, переважно три(C_{1-C4}алкіл)сульфоксонію. Аніони придатних солей приєднання кислот, головним чином, являють собою хлорид, бромід, фторид, гідросульфат, сульфат, дигідрофосфат, гідрофосфат, фосфат, нітрат, бікарбонат, карбонат, гексафторсилікат, гексафторфосфат, бензоат, а також аніони C_{1-C4}алканових кислот, переважно формиат, ацетат, пропіонат та бутират. Зазначені сільськогосподарсько прийнятні солі приєднання кислот можна отримувати шляхом взаємодії сполук формули I, що містять основну іонізовану групу, з

кислотою, що містить відповідний аніон, переважно з хлороводною кислотою, бромоводною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою або азотною кислотою.

Сполуки формули I і композиції згідно з винаходом, відповідно, є придатними фунгіцидами. Їх відрізняє виняткова ефективність щодо широкого спектра фітопатогенних грибків, включаючи грибки, що передаються через ґрунт, зокрема отримані з класів плазмодіофоромицетів, пероноспоромицетів (або оомицетів), хітридіомицетів, зигомицетів, аскомицетів, базидіомицетів і дейтеромицетів (або недосконалих грибків). Деякі мають системну ефективність, і їх можна застосовувати для захисту культур як листові фунгіциди, фунгіциди для знезараження насіння і ґрунтові фунгіциди. Крім того, вони придатні для боротьби з шкідливими грибами, які існують у тому числі в стеблах і коренях рослин.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули I і композиції згідно з винаходом особливо важливі для боротьби з фітопатогенними грибами на різних культурних рослинах, таких як злакові, наприклад, пшениця, жито, ячмінь, тритикале, овес або рис; буряк, наприклад, цукровий буряк або кормовий буряк; фрукти, такі як зернові плоди, кісточкові плоди або ягоди, наприклад, яблука, груші, сливи, персики, мигдаль, вишня, полуниця, малина, ожина або агрус; бобові рослини, такі як сочевиця, горох, люцерна або соя; олійні рослини, такі як рапс, гірчиця, маслини, соняшник, кокос, какао, рицина, олійні пальми, земляні горіхи або соя; гарбузове, такі як гарбуз, огірок чи кавуни; волокнисті рослини, такі як бавовна, льон, пенька або джут; цитрусові, такі як апельсини, лимони, грейпфрути або мандарини; овочі, такі як шпинат, салат, спаржа, капуста, морква, цибуля, томати, картопля, гарбузові або паприка; лаврові культури, такі як авокадо, дерево кориці або камфора; енергетичні та сировинні культури, такі як кукурудза, соя, рапс, цукровий очерет або олійна пальма; кукурудза; тютюн; горіхи; кава; чай; банани; виноград (столовий виноград і виноград, що йде на виробництво соку і вин); хміль; дерен; природні каучуконоси або декоративні або лісопромислові рослини, такі як квіти, чагарники, листяні дерева або вічнозелені дерева, наприклад, хвойні; а також на матеріалі для розмноження рослин, такому як насіння, і на врожаї зазначених рослин.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули I і композиції що містять їх, відповідно, застосовують для боротьби з декількома грибами на польових культурах, таких як картопля, цукровий буряк, тютюн, пшениця, жито, ячмінь, овес, рис, кукурудза, бавовна, соя, рапс, бобові, соняшник, кава або цукровий очерет; фруктах; винограді; декоративних рослинах; або овочах, таких як огірки, томати, боби або гарбузи.

Слід розуміти, що термін "матеріал для розмноження рослин" позначає всі генеративні частини рослини, такі як насіння, і вегетативні частини рослини, такі як живці і бульби (наприклад, картоплі), які можна використовувати для розмноження рослини. Зазначені частини включають насіння, коріння, плоди, бульби, цибулини, ризоми, поросль, відростки і інші частини рослин, включаючи сіянці і молоді пагони, які необхідно пересаджувати після пророщування або після сходів з ґрунту. Зазначені молоді пагони також можна захищати після пересадки шляхом повної або часткової обробки за допомогою занурення або виливання.

У деяких варіантах реалізації обробку матеріалу для розмноження рослин з використанням сполук формули I і композицій що містять їх, відповідно, застосовують для боротьби з декількома грибами на злакових культурах, таких як пшениця, жито, ячмінь або овес; рисі, кукурудзі, бавовні та сої.

Варто розуміти, що термін "культурні рослини" включає рослини, модифіковані шляхом схрещування, мутагенезу або генної інженерії, включаючи, але не обмежуючись ними, сільськогосподарські генномодифіковані продукти, що вже реалізуються на ринку або знаходяться в розробці. Генетично модифіковані рослини являють собою рослини, генетичний матеріал яких був модифікований за допомогою використання технології рекомбінантних ДНК, і які в природних умовах неможливо отримувати шляхом видового схрещування, мутації або природної рекомбінації. Як правило, для поліпшення певних властивостей рослини в генетичний матеріал генетично модифікованої рослини включають один або більше генів. Зазначені генетичні модифікації також включають, але не обмежуються ними, спрямовану посттрансляційну модифікацію білка(ів), оліго- або поліпептидів, наприклад, шляхом глікозилювання або додавання полімерів, таких як пренильовані, ацетильовані або фарнезильовані фрагменти або фрагменти ПЕГ.

Рослини, що модифіковані шляхом схрещування, мутагенезу або генної інженерії, наприклад, можуть бути наділені стійкістю до конкретних класів гербіцидів, таких як інгібітори гідроксифенілпіруватдіоксигенази (HPPD); інгібітори ацетолактатсинтази (ALS), такі як сульфонілсечовини (див., наприклад, патент США №6222100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) або імідазоліони (див., наприклад, патент США

№6222100, WO 01/82685, WO 00/026390, WO 97/41218, WO 98/002526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/014357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); інгібітори енолпірувілшкімат-3-фосфатсинтази (EPSPS), такі як гліфозат (див., наприклад, WO 92/00377); інгібітори глутамінсинтетази (GS), такі як глүфозинат (див., наприклад, Європейський патент EP-A 242236, EP-A 242246) або оксинілові гербіциди (див., наприклад, патент США №5559024), в результаті проведення традиційних способів схрещування або генної інженерії. Деякі культурні рослини наділені стійкістю до гербіцидів за допомогою традиційних способів схрещування (мутагенезу), наприклад, суріпиця Clearfield® (Canola, BASF SE, Germany) стійка до імідазолінонів, наприклад, до імазамоксу. Способи генної інженерії використовують для наділення культурних рослин, таких як соя, бавовна, кукурудза, буряк та ріпак, стійкістю до гербіцидів, таким як гліфозат і глүфозинат, деякі з яких комерційно доступні під торговими марками Roundup Ready® (стійка до гліфозату, Monsanto, U.S.A.) і LibertyLink® (стійка до глүфозинату, Bayer CropScience, Germany).

Крім того, охоплені рослини, які в результаті застосування технології рекомбінантних ДНК, отримують здатність синтезувати один або більше інсектицидних білків, особливо відомих білків бактерій роду *Bacillus*, зокрема *Bacillus thuringiensis*, такі як δ -ендотоксини, наприклад, CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(bi) або Cry9c; рослинних інсектицидних білків (VIP), наприклад, VIP1, VIP2, VIP3 або VIP3A; інсектицидних білків бактерій, що колонізують нематод, наприклад, *Photorhabdus* spp. або *Xenorhabdus* spp.; токсинів, що виробляються тваринами, наприклад, токсини скорпіонів, токсини павукоподібних, токсини ос чи інші нейротоксини специфічної дії відносно комах; токсинів, що виробляються грибами, таких як токсини стрептоміцетів, рослинних лектинів, таких як лектини гороху або ячменю; аглютинінів; інгібіторів протеїнази, таких як інгібітори трипсину, інгібіторів серинпротеази, пататину, цистатину або інгібіторів папаїна; білків, деактивує рибосоми (RIP), таких як рицин, кукурудзяний-RIP, абрин, луфін, сапорин або бріодін; ферментів метаболізму стероїдів, таких як 3-гідроксистероїдоксидаза, ексистероїдів-IDP-глікозилтрансферази, холестериноксидази, інгібітори екдизону або HMG-CoA-редуктази; блокаторів іонних каналів, таких як блокатори натрієвих або кальцієвих каналів; естерази ювенільних гормонів; рецепторів діуретических гормонів (гелікокінінових рецепторів); стільбенсинтази, бібензилсинтази, хітинази або глюканази. Слід розуміти, що в рамках даного винаходу зазначені інсектицидні білки або токсини також можуть бути визначені як претоксини, гібридні білки, процесовані або модифіковані іншим чином білки. Гібридні білки характеризуються новою комбінацією білкових доменів (див., наприклад, WO 02/015701). Додаткові приклади зазначених токсинів або генетичних модифікованих рослин, здатних синтезувати зазначені токсини, описані, наприклад, в Європейському патенті № EP-A 374753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427529, EP-A 451878, WO 03/18810 і WO 03/52073. Способи розведення зазначених генетично модифікованих рослин в цілому відомі фахівцям у даній галузі техніки й описані, наприклад, у публікаціях, зазначених вище. Зазначені інсектицидні білки, що містяться в генетично модифікованих рослинах, наділяють рослини, що виробляють зазначені білки, стійкістю до сільськогосподарських шкідників всіх таксономічних груп членистоногих, зокрема жуків (Coleoptera), двокрилих комах (Diptera) і молі (Lepidoptera), і нематод (Nematoda). Генетично модифіковані рослини, здатні синтезувати один або більше інсектицидних білків, наприклад, описані в публікаціях, зазначених вище, а деякі з них є комерційно доступними, наприклад, YieldGard® (сорт кукурудзи, що виробляють токсин CryIAb), YieldGard® Plus (сорт кукурудзи, що виробляють токсини Cry1 Ab і Cry3Bb1), Starlink® (сорт кукурудзи, що виробляють токсин Cry9c), Herculex® RW (сорт кукурудзи, що виробляють Cry34Ab1, Cry35Ab1 і фермент фосфінотріцин-N-ацетилтрансферази [PAT]); NuCOTN® 33B (сорт бавовни, що виробляють токсин Cry1 Ac), Bollgard® I (сорт бавовни, що виробляють токсин CryIAc), Bollgard® IL (сорт бавовни, що виробляють токсини CryIAc і Cry2Ab2); VIPCOT® (сорт бавовни, що виробляють VIP-токсин); NewLeaf® (сорт картоплі, що виробляють токсин Cry3A); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, BiteGard®, Protecta®, Bt 1 1 (наприклад, Agrisure® CB) і Bt176 виробництва Syngenta Seeds SAS, France, (сорт кукурудзи, що виробляють токсин CryIAb і фермент PAT), MIR604 виробництва Syngenta Seeds SAS, France (сорт кукурудзи, що виробляють модифіковану форму токсину Cry3A, див. WO 03/018810), MON 863 виробництва Monsanto Europe SA, Belgium (сорт кукурудзи, що виробляють токсин Cry3Bb1), IPC 531 виробництва Monsanto Europe SA, Belgium (сорт бавовни, що виробляють модифіковану форму токсину CryIAc) і 1507 виробництва Pioneer Overseas Corporation, Belgium (сорт кукурудзи, що виробляють токсин Cry1 F і фермент PAT).

Крім того, охоплені сполуки, які в результаті використання технології рекомбінантних ДНК, отримують здатність синтезувати один або більше білків для підвищення резистентності або

стійкості зазначених рослин до бактеріальних, вірусних або грибкових патогенів. Прикладами зазначених білків є так звані "білки, зв'язані з патогенезом" (PR білки, див., наприклад, Європейський патент № EP-A 392225), гени, стійкі до захворювань рослин (наприклад, в сортах картоплі, які експресують стійкі гени, що володіють дією відносно шкідника фітофтори, отриманих з мексиканської дикої картоплі *Solanum bulbocastanum*), або T4-лізоцим (наприклад, в сортах картоплі, здатних синтезувати зазначені білки, з підвищеною резистентністю до бактерій, таким як *Erwinia amylovora*). Способи розведення зазначених генетично модифікованих рослин в цілому відомі фахівцям у даній галузі техніки й описані, наприклад, у публікаціях, зазначених вище.

Крім того, охоплені рослини, які в результаті використання технології рекомбінантних ДНК, отримують здатність синтезувати один або більше білків для підвищення продуктивності (наприклад, отримання біомаси, врожайності, вмісту крохмалю, вмісту олії або вмісту білків), стійкості до посухи, мінералізації чи іншим обмежуючим зростання факторів навколишнього середовища або стійкості до шкідників і грибкових, бактеріальних і вірусних патогенів зазначених рослин.

Крім того, охоплені рослини, які в результаті використання технології рекомбінантних ДНК, містять модифіковану кількість речовин або нові речовини зокрема для поліпшення поживних властивостей для вживання людиною або твариною, наприклад, олійні культури, які виробляють поліпшуючі загальний стан здоров'я довголанцюгові омега-3 жирні кислоти чи ненасичені омега-9 жирні кислоти (наприклад, рапс Nexera®, DOW Agro Sciences, Canada).

Крім того, охоплені рослини, які в результаті використанні технології рекомбінантних ДНК, містять модифіковану кількість речовин або нові речовини зокрема для поліпшення виробництва сировини, наприклад, картопля, яка виробляє підвищену кількість амілопектину (наприклад, картопля Amflora®, BASF SE, Germany).

Сполуки формули I і композиції що містять їх, відповідно, особливо придатні для боротьби з наступними захворюваннями рослин:

Albugo spp. (біла іржа) на декоративних рослинах, овочах (наприклад, *A. Candida*) і соняшнику (наприклад, *A. tragopogonis*); *Alternaria* spp. (Альтернаріоз листя) на овочах, ріпаку, {*A. brassicola* або *brassicae*), цукрових буряках (*A. tenuis*), фруктах, рисі, сої, картоплі (наприклад, *A. solani* або *A. alternata*), томатах (наприклад, *A. solani* або *A. alternata*) і пшениці; *Aphanomyces* spp. на цукрових буряках і овочах; *Ascochyta* spp. на злакових і овочах, наприклад, *A. tritici* (антракноз) на пшениці і *A. hordei* на ячмені; *Bipolaris* і *Drechslera* spp. (телеоморфи: *Cochliobolus* spp.), наприклад, південна плямистість листя (*D. maydis*) або північна плямистість листя (*β. zeicola*) на кукурудзі, наприклад, гелмінтоспоріоз (*β. sorokiniana*) на злакових і, наприклад, *B. oryzae* на рисі і дерні; *Blumeria* (раніше *Erysiphe*) *graminis* (справжня борошниста роса) на злакових (наприклад, на пшениці або ячмені); *Botrytis cinerea* (телеоморфи: *Botryotinia fuckeliana*: сіра цвіль) на фруктах і ягодах (наприклад, на полуниці), овочах (наприклад, на салаті, моркві, селері і капусті), ріпаку, квітах, винограді, лісопромислових рослинах і пшениці; *Bremia lactusae* (несправжня борошниста роса) на салаті; *Ceratocystis* (або *Ophiostoma*) spp. (гниль або в'янення) на широколистяних деревах і вічнозелених деревах, наприклад, *C. ulmi* (голандська хвороба в'язів) на в'язах; *Sercospora* spp. (церкоспороз) на кукурудзі (наприклад, сіра плямистість: *C. zeae-maydis*), рисі, цукрових буряках (наприклад, *C. beticola*), цукровому очереті, овочах, кави, сої (наприклад, *C. sojae* або *C. kikuchii*) і рисі; *Cladosporium* spp. на томатах (наприклад, *C. fulvum*: листова цвіль) і злакових, наприклад, *C. herbarum* (чорний колос) на пшениці; *Claviceps purpurea* (ріжки) на злакових; *Cochliobolus* (анаморф: гелмінтоспоріоз *Bipolaris*) spp. (плямистість) на кукурудзі (*C. carbonum*), злакових (наприклад, *C. sativus*, анаморф: *B. sorokiniana*) і рисі (наприклад, *C. miyabeanus*, анаморф: *H. oryzae*); *Colletotrichum* (телеоморф: *Glomerella*) spp. (антракноз) на бавовні (наприклад, *C. gossypii*), кукурудзі (наприклад, *C. graminicola*: антракнозна стеблева гниль), ягодах, картоплі (наприклад, *C. coccodes*: точкова гниль), бобів (наприклад, *C. lindemuthianum*) і сої (наприклад, *C. truncatum* або *C. gloeosporioides*); *Corticium* spp., наприклад, *C. sasakii* (в'янення піхви) на рисі; *Corynespora cassicola* (плямистість) на сої та декоративних рослинах; *Cycloconium* spp., наприклад, *C. oleaginum* на оливкових деревах; *Cylindrocarpum* spp. (наприклад, некроз плодових дерев або відмирання молодих виноградних лоз, телеоморфи: *Nectria* або *Neonectria* spp.) на плодових деревах, винограді (наприклад, *C. liriodendri*, телеоморфи: *Neonectria liriodendri*, чорна ніжка) і декоративних рослинах; *Dematophora* (телеоморфи: *Rosellinia*) *neatrix* (коренева і стеблова гниль) на сої; *Diaporthe* spp., наприклад, *D. phaseolorum* (вимокання) на сої; *Drechslera* (син. *Helminthosporium*, телеоморфи: *Pyrenophora*) spp. на кукурудзі, злакових, таких як ячмінь (наприклад, *D. teres*, сітчаста плямистість) і пшениці (наприклад, *D. tritici-repentis*: коричневата плямистість), рисі та дерні; *Esca* (відмирання, всихання) на винограді, викликане

- Formitiporia (син. Phellinus) punctata, F. mediterranea, Phaeomoniella chlamydospora (раніше Phaeoacremonium chlamydosporum), Phaeoacremonium aleophilum та/або Botryosphaeria obtusa; Elsinoe spp. на зернових плодах (E. pyri), ягодах (E. veneta: антракноз) і винограді (E. ampelina: антракноз); Entyloma oyuzae (головешка листя) на рисі; Epicoccum spp. (чорна цвіль) на пшениці;
- 5 Erysiphe spp. (справжня борошниста роса) на цукрових буряках (E. betae), овочах (наприклад, E. pisi), таких як гарбузове (наприклад, E. cichoracearum), капусті, ріпаку (наприклад, E. cruciferarum); Eutypa lata (некроз або відмирання Eutypa, анаморф: Cytosporina lata, син. Libertella blepharis) на плодових деревах, винограді і декоративних деревах; Exserohilum (син. Helminthosporium) spp. на кукурудзі (наприклад, E. turcicum); Fusarium (телеоморфи: Gibberella)
- 10 spp. (в'янення, коренева або стеблова гниль) на різних рослинах, такі як F. graminearum або F. culmorum (коренева гниль, парша або гниль класів) на злакових (наприклад, на пшениці або ячмені), F. oxysporum на помідорах, F. solani на сої та F. Verticillioideis на кукурудзі; Gaeumannomyces graminis (випрівання) на злакових (наприклад, на пшениці або ячмені) і кукурудзі; Gibberella spp. на злакових (наприклад, G. zeae) і рисі (наприклад, G. fujikuroi: хвороба
- 15 Баканае); Glomerella singulata на винограді, зерняткових плодах та інших рослинах і G. gossypii на бавовні; комплексу фарбування зерен рису; Guignardia bidwellii (чорна гниль) на винограді; Gymnosporangium spp. на рослинах сімейства троянд і ялівцю, наприклад, G. sabinae (іржа) на грушах; Helminthosporium spp. (син. Drechslera, телеоморфи: Cochliobolus) на кукурудзі, злакових і рисі; Hemileia spp., Наприклад, H. vastatrix (іржа кавового листя) на каву; Isariopsis clavispora (син. Cladosporium vitis) на винограді; Macrophomina phaseolina (син. phaseoli) (коренева і стеблова гниль) на сої та бавовні; Microdochium (син. Fusarium) nivale (рожева снігова пліснява) на злакових (наприклад, на пшениці або ячмені); Microsphaera diffusa (справжня борошниста роса) на сої; Monilinia spp., наприклад, M. laxa, M. fructicola і M. fructigena (в'янення квітів і пагонів, коричнева гниль) на кісточкових плодах та інших рослинах сімейства
- 20 троянд; Mycosphaerella spp. на злакових, бананах, ягодах і земляних горіхах, такі як, наприклад, M. graminicola (анаморф: Septoria tritici, Septoria blotch) на пшениці або M. fijiensis (чорна Сіратока) на бананах; Peronospora spp. (несправжня борошниста роса) на капусті (наприклад, P. brassicae), ріпаку (наприклад, P. parasitica), цибулі (наприклад, P. destructor), тютюні (P. tabacina) і сої (наприклад, P. manshurica); Phakopsora pachyrhizi і P. meibomiaе (соева іржа) на сої; Phialophora spp., Наприклад, на винограді (наприклад, P. tracheiphila і P. tetraspora) і сої (наприклад, P. gregata: стеблова гниль); Phoma lingam (коренева і стеблова гниль) на ріпаку і капусті і P. betae (коренева гниль, плямистість і вимокання) на цукрових буряках; Pothomopsis spp. на соняшнику, винограді (наприклад, P. viticola: сеп і плямистість) і сої (наприклад, стеблева гниль: P. phaseoli, телеоморфи: Diaporthe phaseolorum); Physoderma maydis (коричнева гниль)
- 25 на кукурудзі; Phytophthora spp. (в'янення, коренева, листова, плодова і стеблова гниль) на різних рослинах, таких як паприка і гарбузових (наприклад, P. capsici), сої (наприклад, P. megasperma, син. P. sojae), картоплі і помідорах (наприклад, P. infestans: картопляна гниль) і широколистяних деревах (наприклад, P. ramorum: раптова загибель дубів); Plasmodiophora brassicae (кила) на капусті, ріпаку, редисці та інших рослинах; Plasmopara spp., наприклад, P. viticola (несправжня борошниста роса винограду) на виноград та P. halstedii на соняшнику;
- 30 Podosphaera spp. (справжня борошниста роса) на рослинах сімейства троянд, хмелі, зерняткових плодах і ягодах, наприклад, P. leucotricha на яблуках; Polymyxa spp., наприклад, на злакових, таких як ячмінь і пшениця (P. graminis) та цукрових буряках (P. betae) і переносячих ними вірусних захворювань; Pseudocercospora herpotrichoides (глазкова плямистість, телеоморфи: Tapesia yallundae) на злакових, наприклад, на пшениці або ячмені; Pseudoperonospora (несправжня борошниста роса) на різних рослинах, наприклад, P. cubensis на гарбузових або P. humili на хмелі; Pseudopeziza tracheiphila (краснуха листя винограду або "rotbrenner", анаморф: Phialophora) на винограді; Puccinia spp. (іржа) на різних рослинах, наприклад, P. tritici (коричнева або листкова іржа), P. striiformis (бура або жовта іржа), P.
- 35 hordei (карликова іржа), P. graminis (стеблова або чорна іржа) або P. recondita (коричнева або листкова іржа) на злакових, таких як, наприклад, пшениця, ячмінь або жито, і спаржі (наприклад, P. asparagi); Pyrenophora (анаморф: Drechslera) tritici-repentis (коричнювата плямистість) на пшениці або P. feres (сітчаста плямистість) на ячмені; Pyricularia spp., наприклад, P. oyuzae (телеоморфи: Magnaporthe grisea, пірикуляріозу рису) на рисі і P. grisea на дерні і злакових;
- 40 Pythium spp. (вимокання) на дерні, рисі, кукурудзі, пшениці, бавовні, ріпаку, соняшнику, сої, цукрових буряках, овочах і різних інших рослинах (наприклад, P. ultimum або P. arhanidermatum); Ramularia spp., наприклад, R. collosgyни (плямистість рамуларія, фізіологічна плямистість) на ячмені і R. beticola на цукрових буряках; Rhizoctonia spp. на бавовні, рисі, картоплі, дерні, кукурудзі, ріпаку, картоплі, цукрових буряках, овочах і різних інших рослинах,
- 45 наприклад, R. solani (коренева і стеблова гниль) на сої, R. solani (в'янення піхви) на рисі або R.
- 50
- 55
- 60

cerealis (весняне в'янення ризоктоніоз) на пшениці або ячмені; *Rhizopus stolonifer* (чорна цвіль, мокра гниль) на полуниці, моркві, капусті, винограді і томатах; *Rhynchosporium secalis* (омертвіння) на ячмені, жита і тритикалі; *Sarocladium oryzae* і *S. attenuatum* (гниль епідермісу) на рисі; *Sclerotinia* spp. (стеблова гниль або біла цвіль) на овочах і польових культурах, таких як рапс, соняшник (наприклад, *S. sclerotiorum*) і сої (наприклад, *S. rolfsii* або *S. sclerotiorum*); *Septoria* spp. на різних рослинах, наприклад, *S. glycines* (коричнева плямистість) на сої, *S. tritici* (септоріозна плямистість) на пшениці і *S.* (син. *Stagonospora*) *nodorum* (стагоноспорозна плямистість) на злакових; *Uncinula* (син. *Erysiphe*) *pecator* (справжня борошниста роса, анаморф: *Oidium tuckeri*) на винограді; *Setosphaeria* spp. (листова плямистість) на кукурудзі (наприклад, *S. turcicum*, син. *Helminthosporium turcicum*) і дерні; *Sphacelotheca* spp. (головешка) на кукурудзі, (наприклад, *S. miliaria*: курна сажка), сорго і цукровому очереті; *Sphaerotheca fuliginea* (справжня борошниста роса) на гарбузових; *Spongospora subterranea* (порошиста парша) на картоплі і переносючих ними вірусних захворюваннях; *Stagonospora* spp. на злакових, наприклад, *S. nodorum* (стагоноспорозна плямистість, телеоморфи: *Leptosphaeria* [син. *Phaeosphaeria*] *nodorum*) на пшениці; *Synchytrium endobioticum* на картоплі (рак картоплі); *Taphrina* spp., Наприклад, *T. deformans* (курчавість листя) на персиках і *T. pruni* (кишеньки плодів) на сливі; *Thielaviopsis* spp. (чорна коренева гниль) на тютюні, зерняткових плодах, овочах, сої та бавовні, наприклад, *T. basicola* (син. *Chalara elegans*); *Tilletia* spp. (тверда головешка або смердюча головешка) злакових, такі як, наприклад, *T. tritici* (син. *T. caries*, головешка пшениці) і *T. controversa* (карликова головня) на пшениці; *Typhula incarnata* (сіра снігова пліснява) на ячмені або пшениці; *Urocystis* spp., наприклад, *U. occulta* (головешка стебел) на житі; *Uromyces* spp. (іржа) на овочах, таких як боби (наприклад, *U. appendiculatus*, син. *U. phaseoli*) і цукровий буряк (наприклад, *U. betae*); *Ustilago* spp. (курна сажка) на злакових (наприклад, *U. nuda* і *U. avenae*), кукурудзі (наприклад, *U. maydis*: бульбашкова головешка кукурудзи) і цукровій тростині; *Venturia* spp. (парша) на яблуках (наприклад, *V. inaequalis*) і грушах; і *Verticillium* spp. (вілт) на різних рослинах, таких як плодові та декоративні рослини, виноград, ягоди, овочі і польові культури, наприклад, *V. dahliae* на полуниці, ріпаку, картоплі і томатах.

Сполуки формули I і композиції що містять їх, відповідно, також придатні для боротьби з шкідливими грибами для захисту продуктів або врожаю під час зберігання і захисту матеріалів. Слід розуміти, що термін "захист матеріалів" означає захист технічних і абіотичних матеріалів, таких як адгезиви, клеї, деревина, папір та картон, текстильних матеріалів, шкіри, дисперсійних фарб, пластиків, змащувально-охолоджувальних матеріалів, волокон або тканин, від зараження шкідниками і руйнування шкідливими мікроорганізмами, такими як грибки і бактерії. Що стосується захисту деревини та інших матеріалів, то особливу увагу приділяють наступним шкідливим грибам: аскоміцетам, таким як *Ophiostoma* spp., *Ceratocystis* spp., *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma* spp., *Chaetomium* spp., *Hemicola* spp., *Petriella* spp., *Trichurus* spp.; базидіоміцетам, таким як *Coniophora* spp., *Coriolus* spp., *Gloeophyllum* spp., *Lentinus* spp., *Pleurotus* spp., *Poria* spp., *Serpula* spp. і *Tyromyces* spp., дейтероміцетам, таким як *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Penicillium* spp., *Trichormia* spp., *Alternaria* spp., *Paecilomyces* spp., і зігоміцетам, таким як *Mucor* spp., а крім того для захисту продуктів і врожаю під час зберігання слід звертати увагу на наступні дріжджові грибки: *Candida* spp. і *Saccharomyces cerevisiae*.

Сполуки формули I і композиції що містять їх, відповідно, можна застосовувати для поліпшення життєздатності рослин. Винахід також стосується способу поліпшення життєздатності рослини шляхом обробки рослини, матеріалу для його розмноження та/або місця, де цю рослину вже вирощують або будуть вирощувати, ефективною кількістю сполук формули I або композицій що містять їх, відповідно.

Слід розуміти, що термін "життєздатність рослин" позначає стан рослини та/або його продуктів, що визначається декількома показниками, розглянутими окремо або в комбінації один з одним, такими як врожайність (наприклад, підвищена кількість біомаси та/або підвищений вміст цінних інгредієнтів), потужність рослин (наприклад, покращений ріст рослин та/або більш зелене листя ("ефект озеленення")), якість (наприклад, покращений зміст або склад окремих інгредієнтів) і стійкість до абіотичного та/або біотичного стресу. Зазначені вище показники стану життєздатності рослини можуть бути взаємопов'язаними або бути наслідками один одного.

Сполуки формули I можуть бути присутніми в різних кристалічних модифікаціях з різною біологічною активністю. Зазначені модифікації також є об'єктами даного винаходу.

Сполуки формули I застосовують як такі або у вигляді композицій для обробки грибків або рослин, матеріалів для розмноження рослин, таких як насіння, ґрунт, поверхні, матеріали або приміщення, в яких потрібен захист від грибкового ураження із застосуванням фунгіцидно

ефективної кількості активних речовин. Застосування можна здійснювати до або після інфікування рослин, матеріалів для розмноження рослин, таких як насіння, ґрунт, поверхні, матеріали або приміщення, грибами.

Матеріали для розмноження рослин можна обробляти сполуками формули I як такими або у вигляді композиції, що містить щонайменше одну сполуку формули I, в профілактичних цілях під час посадки або пересадки або до неї.

Винахід також належить до агрохімічних композицій, що містять розчинник або твердий носій і щонайменше одну сполуку формули I, а також до застосування для боротьби зі шкідливими грибами.

Агрохімічна композиція містить фунгіцидно ефективну кількість сполуки I та/або II. Термін "ефективна кількість" означає кількість композиції або сполуки формули I, яка є достатньою для боротьби зі шкідливими грибами на культурних рослинах або для захисту матеріалів, яка не завдає суттєвих пошкоджень оброблюваним рослинам. Зазначена кількість може змінюватися в широкому діапазоні і залежить від ряду факторів, таких як вид грибків, з якими необхідно боротися, оброблювана культурна рослина або матеріал, кліматичні умови і конкретна застосовувана сполука формули I.

Сполуки формули I і їх солі можна переводити в традиційні типи агрохімічних композицій, наприклад, в розчини, емульсії, суспензії, пилоподібні композиції, порошки, пасти і гранули. Тип композиції залежить від конкретного передбачуваного завдання: в кожному випадку композиція повинна забезпечувати тонкодисперсний і однорідний розподіл сполуки відповідно до даного винаходу.

Прикладами типів композицій є суспензії (SC, OD, FS), емульгуючі концентрати (EC), емульсії (EW, EO, ES), пасти, пастили, змочувані порошки або пилоподібні композиції (WP, SP, SS, WS, DP, DS) або гранули (GR, FG, GG, MG), які можуть бути розчинними або змочувати у воді, а також склади у вигляді гелів для обробки матеріалів для розмноження рослин, таких як насіння (GF).

Як правило, застосовують композиції різних типів (наприклад, SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF) в розбавленому вигляді. Композиції наступних типів, таких як DP, DS, GR, FG, GG і MG, як правило, використовують в нерозбавленому вигляді.

Композиції отримують за допомогою відомих способів (див. патент США №3060084, Європейський патент № EP-A 707445 (для рідких концентратів), Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pp. 8-57 і далі, WO 91/13546, патент США №4172714, патент США №4144050, патент США №3920442, патент США №5180587, патент США №5232701, патент США №5208030, патент Великобританії №2095558, патент США №3299566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, New York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8th Ed., Blackwell Scientific, Oxford, 1989) і Mollet, H. and Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001)).

Агрохімічні композиції також можуть містити допоміжні добавки, які традиційно використовуються в агрохімічних композиціях. Використовувані допоміжні добавки залежать від конкретної застосовуваної форми і активної речовини, відповідно.

Прикладами придатних допоміжних добавок є розчинники, тверді носії, диспергуючі агенти або емульгатори (такі як додаткові речовини, що підвищують розчинність, захисні колоїди, поверхнево активні речовини і добавки, що підвищують адгезію), органічні і неорганічні загусники, бактеріциди, добавки, що знижують температуру замерзання, протиспінюючі агенти, при необхідності барвники та агенти, що додають клейкість, або зв'язуючі речовини (наприклад, у складах для обробки насіння). Відповідними розчинниками є вода, органічні розчинники, такі як фракції мінерального масла з температурою кипіння від середньої до високої, такі як гас або дизельне масло, крім того кам'яновугільне масло і масла рослинної або тваринної природи, аліфатичні, циклічні і ароматичні вуглеводні, наприклад, толуол, ксилол, парафіни, тетрагідронафталін, алкіловані нафталіни або їх похідні, спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, бутанол і циклогексанол, гліколи, кетони, такі як циклогексанон і гамма-бутіролактон, диметиламід жирних кислот, жирні кислоти і складні ефіри жирних кислот, а також сильноплярні розчинники, наприклад, аміни, такі як N-метилпіролідон.

Тверді носії представляють собою мінерали, такі як силікати, силікагелі, тальк, каоліни, вапняк, вапно, крейда, вапняна глина, лес, глини, доломіт, діатомітова земля, сульфат кальцію, сульфат магнію, оксид магнію, синтетичні компоненти ґрунту, добрива, такі як, наприклад, сульфат амонію, фосфат амонію, нітрат амонію, сечовини, і продукти рослинної природи, такі як борошно, отримане зі злаків, борошно з деревної кори, деревне борошно та борошно з горіхової шкаралупи, порошкова целюлоза та інші тверді носії.

Відповідними поверхнево активними речовинами (допоміжними речовинами, зволожувачами, агентами, що додають клейкість, диспергуючими агентами або емульгаторами) є солі лужних металів, лужноземельних металів і амонію і ароматичних сульфокислот, таких як лігнінсульфокислота (типу Borresperse®, Borregard, Norway), фенолсульфокислота, нафталінсульфокислоти (типу Morwet®, Akzo Nobel, USA), дибутилнафталінсульфокислота (типу NekaL®, BASF, Germany), і жирні кислоти, алкілсульфонати, алкіларилсульфонати, алкілсульфати, сульфати лаурилового ефіру, сульфати жирних спиртів і сульфатовані гекса-, гептил- і октадеканоляти, сульфатовані гліколеві ефіри жирних спиртів, крім того, продукти конденсації нафталіну або нафталінсульфокислоти з фенолом і формальдегідом, поліоксіетиленоктилфеніловий ефір, етоксильований ізооктилфенол, октилфенол, нонілфенол, алкілфенілполігліколеві ефіри, трибутилфенілполігліколевий ефір, тристеарилфенілполігліколевий ефір, алкіларилполіефіри спиртів, продукти конденсації спиртів і жирних спиртів/етиленоксиду, етоксильоване касторове масло, поліоксіетиленалкільні ефіри, етоксильований поліоксипропілен, ацеталь полігліколевого ефіру лаурилового спирту, складні ефіри сорбіту, відпрацьований лігнінсульфіт і білки, денатуровані білки, полісахариди (наприклад, метилцелюлоза), гідрофобно модифіковані крохмалі, полівінілові спирти (типу Mowiol®, Clariant, Switzerland), полікарбоксилати (типу Sokolan®, BASF, Germany), поліалкоксилати, полівініламін (типу Lupasol®, BASF, Germany), полівінілпіролідон та їх співполімери.

Прикладами загусників (тобто сполук, які забезпечують модифіковану в'язкість композицій, тобто високу в'язкість в статичних умовах і низьку в'язкість при перемішуванні) є полісахариди і органічні і неорганічні глини, такі як ксантанова камедь (Kelzan®, CP Kelco, U.S.A.), Rhodopol® 23 (Rhodia, France), Veegum® (RT. Vanderbilt, U.S.A.) або Attaclay® (Engelhard Corp., NJ, USA).

Для консервації або стабілізації композиції можна додавати бактерициди. Прикладами придатних бактерицидів є бактерициди на основі дихлорофену і геміформалю бензилового спирту (Proxel® виробництва ICI або Acticide® RS виробництва Thor Chemie і Kathon® MK виробництва Rohm & Haas), а також похідні ізотіазолінону, такі як алкілізотіазолінони і бензізотіазолінони (Acticide® MBS виробництва Thor Chemie).

Прикладами придатних агентів, що знижують температуру замерзання, є етиленгліколь, пропіленгліколь, сечовина і гліцерин.

Прикладами протипінних агентів є силіконові емульсії (такі як, наприклад, Silikon® SRE, Wacker, Germany або Rhodorsil®, Rhodia, France), довголанцюгові спирти, жирні кислоти, солі жирних кислот, фторорганічні сполуки та їх суміші.

Відповідними барвниками є пігменти з низькою розчинністю у воді і водорозчинні барвники. Слід відзначити наступні приклади і їх умовні позначення: родамін В, С.І. пігмент червоний 112, С.І. розчинник червоний 1, пігмент синій 15:4, пігмент синій 15:3, пігмент синій 15:2, пігмент синій 15:1, пігмент синій 80, пігмент жовтий 1, пігмент жовтий 13, пігмент червоний 112, пігмент червоний 48:2, пігмент червоний 48:1, пігмент червоний 57:1, пігмент червоний 53:1, пігмент помаранчевий 43, пігмент помаранчевий 34, пігмент помаранчевий 5, пігмент зелений 36, пігмент зелений 7, пігмент білий 6, пігмент коричневий 25, основний фіолетовий 10, основний фіолетовий 49, кислотний червоний 51, кислотний червоний 52, кислотний червоний 14, кислотний синій 9, кислотний жовтий 23, основний червоний 10, основний червоний 108.

Прикладами речовин, що додають клейкість, чи прикладами сполучних речовин є полівінілпіролідони, полівінілацетати, полівінілові спирти і прості ефіри целюлози (Tylose®, Shin-Etsu, Japan).

Порошки, матеріали для розкидання і пилоподібні матеріали можна отримувати шляхом змішування і одночасного подрібнення сполук формули I і при необхідності інших активних речовин щонайменше з одним твердим носієм.

Гранули, наприклад, гранули, вкриті оболонкою, просочені гранули та гомогенні гранули, можна отримувати шляхом зв'язування активних речовин з твердими носіями. Прикладами твердих носіїв є мінерали, такі як силікагели, силікати, тальк, каолін, глини Attaclay, вапняк, вапно, крейда, вапняна глина, лес, глина, доломіт, діатомітова земля, сульфат кальцію, сульфат магнію, оксид магнію, синтетичні компоненти ґрунтів, добрива, такі як сульфат амонію, фосфат амонію, нітрат амонію, сечовини, і продукти рослинної природи, такі як борошно, отримана зі злаків, борошно з деревної кори, деревне борошно та борошно з горіхової шкаралупи, порошкова целюлоза та інші тверді носії.

Приклади типів композицій включають, але не обмежуються ними:

1. Композиції для розбавлення водою, і) водорозчинні концентрати (SL, LS): 10 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу розчиняють у 90 частинах за масою води або водорозчинного розчинника. Як альтернативний варіант додають зволожувачі або інші

допоміжні добавки. Активна речовина розчиняється при розведенні водою. Таким чином отримують композицію, що містить 10 % за масою активної речовини; ii) дисперговані концентрати (DC): 20 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу розчиняють у 70 частинах за масою циклогексанону з додаванням 10 частин за масою диспергуючого агента, наприклад, полівінілпіролідону. Розбавлення водою призводить до утворення дисперсії. Вміст активної речовини складає 20 % за масою;

iii) емульговані концентрати (EC): 15 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу розчиняють у 75 частинах за масою ксилолу з додаванням додецилбензолсульфонату кальцію і етоксилату касторової олії (по 5 частин за масою кожної речовини). Розбавлення водою призводить до утворення емульсії. Зміст активної речовини в композиції становить 15 % за масою;

iv) емульсії (EW, EO, ES): 25 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу розчиняють у 35 частинах за масою ксилолу з додаванням додецилбензолсульфонату кальцію і етоксилату касторової олії (по 5 частин за масою кожної речовини). Отриману суміш вводять в 30 частин за масою води з використанням емульгуючого пристрою (Ultraturrax) і перетворюють на гомогенну емульсію. Розбавлення водою призводить до утворення емульсії. Зміст активної речовини в композиції становить 25 % за масою;

v) суспензії (SC, OD, FS): У перемішуваному кульовому млині подрібнюють 20 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу, додають 10 частин за масою диспергуючих агентів і зволожуючих агентів і 70 частин за масою води або органічного розчинника з отриманням тонкодисперсної суспензії активної речовини. Розбавлення водою призводить до утворення стабільної суспензії активної речовини. Зміст активної речовини в композиції становить 20 % за масою;

vi) дисперговані у воді гранули і водорозчинні гранули (WG, SG): 50 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу тонко подрібнюють з додаванням 50 частин за масою диспергуючих агентів і зволожувачів, отримуючи з використанням технічних пристроїв (наприклад, екструдера, градирні з розбризкуючим пристроєм, псевдозрідженого шару) дисперговані у воді або водорозчинні гранули. Розбавлення водою призводить до утворення стабільної дисперсії або розчину активної речовини. Вміст активної речовини в композиції становить 50 % за масою;

vii) дисперговані у воді порошки і водорозчинні порошки (WP, SP, SS, WS): 75 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу подрібнюють в роторно-статорному млині, додаючи 25 частин за масою диспергуючих агентів, зволожувачів і силікагелю. Розбавлення водою призводить до утворення стабільної дисперсії або розчину активної речовини. Зміст активної речовини в композиції становить 75 % за масою;

viii) гель (GF): У перемішуваному кульовому млині 20 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу подрібнюють, додаючи 10 частин за масою диспергуючих агентів, 1 частин за масою гелеутворюючого агента і 70 частин за масою води або органічного розчинника, з отриманням тонкодисперсної суспензії активної речовини. Розбавлення водою призводить до утворення стабільної суспензії активної речовини, де композиція містить 20 % (мас./мас.) активної речовини.

2. Композиції, що застосовані в нерозбавленому вигляді: ix) пилоподібні порошки (DP, DS): 5 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу тонко подрібнюють і ретельно змішують з 95 частинами за масою тонкоподрібненого каоліну. Це призводить до отримання пилоподібної композиції, що містить 5 % по масі активної речовини;

x) Гранули (GR, FG, GG, MG): 0,5 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу тонко подрібнюють і об'єднують з 99,5 частинами по масі носіїв. Відомими в даний час способами є екструзія, сушіння розпиленням або використання псевдозрідженого шару. Це призводить до отримання гранул, що містять 0,5 % за масою активної речовини, які можна застосовувати в нерозбавленому вигляді;

xi) ULV розчини (UL): 10 частин за масою сполуки формули I відповідно до даного винаходу розчиняють у 90 частинах за масою органічного розчинника, наприклад, ксилолу. Це призводить до отримання композиції, що містить 10 % за масою активної речовини, яку можна застосовувати в нерозбавленому вигляді.

Агрохімічні композиції, в цілому, містять від 0,01 до 95 %, переважно від 0,1 до 90 %, найбільш переважно від 0,5 до 90 % за масою активної речовини. Чистота застосовуваних активних речовин становить від 90 до 100 %, переважно від 95 до 100 % (згідно з даними ЯМР спектрів).

Для обробки матеріалів для розмноження рослин, зокрема насіння, як правило, застосовують водорозчинні концентрати (LS), текучі концентрати (FS), порошки для сухої

обробки (DS), дисперговані у воді порошки для обробки із застосуванням суспензій (WS), водорозчинні порошки (SS), емульсії (ES), емульгуючі концентрати (EC) і гелі (GF). Зазначені композиції можна застосовувати для обробки матеріалів для розмноження рослин, зокрема насіння, в розведеному чи нерозведеному вигляді. Після розведення від двох до десяти разів на зазначених композиціях у вигляді препаратів, готових до застосування, концентрації активних речовин становлять від 0,01 до 60 % за масою, переважно від 0,1 до 40 % за масою. Обробку можна проводити до або під час посіву. Способи застосування або обробки матеріалу для розмноження рослин, зокрема насіння, з використанням агрохімічних сполук і композицій що їх містять, відповідно, відомі в даній галузі техніки і включають просіювання, нанесення оболонки, гранулювання, запилення, замочування та способи нанесення в борозни з матеріалом для розмноження рослин. У переважному варіанті реалізації сполуки або композиції що їх містять, відповідно, наносять на матеріал для розмноження рослин за допомогою способу, при якому не відбувається його пророщування, наприклад, шляхом просіювання, гранулювання, нанесення оболонки і запилення.

У переважному варіанті реалізації для обробки насіння застосовують композиції суспензійного типу (FS). Як правило, FS композиція може містити 1-800 г/л активної речовини, 1-200 г/л поверхнево активної речовини, від 0 до 200 г/л агента, понижуючого температуру замерзання, від 0 до 400 г/л сполучної речовини, від 0 до 200 г/л пігменту і до 1 літра розчинника, переважно води.

Активні речовини можна застосовувати як такі або у вигляді композицій що їх містять, наприклад у вигляді безпосередньо розпилюваних розчинів, порошоків, суспензій, дисперсій, емульсій, дисперсій, паст, як розпилюваних продуктів, матеріалів для розкидання або гранул шляхом розпилення, дрібнодисперсного розпилення, запилення, розкидання, нанесення з використанням щіток, занурення або виливання. Вид застосування залежить виключно від передбачуваних завдань; передбачається, що в кожному випадку він повинен забезпечувати максимально можливий тонкодисперсний розподіл активних речовин відповідно до даного винаходу. Водовмісні форми, які придатні для застосування, можна отримувати з концентратів емульсій, паст або змочуваних порошоків (розпилюваних порошоків, масляних дисперсій) шляхом додавання води. Для отримання емульсій, паст або масляних дисперсій речовини, як такі або розчинені в маслі або розчиннику, можна гомогенізувати у воді з використанням зволожувача, речовини, що додає клейкість, диспергуючого агента або емульгатора. Як альтернативу можна отримувати концентрати, що складаються з активної речовини, зволожувача, речовини, що додає клейкість, диспергуючого агента або емульгатора і при необхідності розчинника або масла, і зазначені концентрати придатні для розведення водою.

Концентрації активних речовин у готових для застосування препаратах можуть змінюватися у відносно широких діапазонах. В цілому, вони становлять від 0,0001 до 10 %, переважно від 0,001 до 1 % за масою активної речовини.

Активні речовини також можна ефективно застосовувати в способі з використанням ультранизького об'єму (ULV), існує можливість застосування композицій, що містять більше 95 % за масою активної речовини або навіть застосування активної речовини у відсутність добавок.

При використанні для захисту рослин кількість застосовуваної активної речовини в залежності від виду бажаної дії становить від 0,001 до 2 кг на га, переважно від 0,005 до 2 кг на га, більш переважно від 0,05 до 0,9 кг на га, зокрема від 0,1 до 0,75 кг на га.

Для обробки матеріалів для розмноження рослин, таких як насіння, наприклад, шляхом запилення, нанесення оболонки або вимочування насіння, в цілому, потрібні активні речовини в кількості від 0,1 до 1000 г, переважно від 1 до 1000 г, більш переважно від 1 до 100 г, а найбільш переважно від 5 до 100 г на 100 кілограмів матеріалу для розмноження рослин (переважно насіння).

При використанні для захисту матеріалів або продуктів під час зберігання кількість застосовуваної активної речовини залежить від виду ділянки застосування та бажаної дії. Кількості, що традиційно застосовуються для захисту матеріалів, складають, наприклад, від 0,001 г до 2 кг, переважно від 0,005 г до 1 кг активної речовини на кубометр оброблюваного матеріалу.

При необхідності в активні речовини або композиції що їх містять можна додавати різні типи масел, зволожувачів, добавок, гербіцидів, бактерицидів, інших фунгіцидів та/або пестицидів безпосередньо перед застосуванням (змішування в резервуарі). Зазначені агенти можна змішувати з композиціями відповідно до даного винаходу з масовим співвідношенням від 1:100 до 100:1, переважно від 1:10 до 10:1.

Допоміжні речовини, які можна застосовувати, зокрема являють собою модифіковані органічні полісилоксани, такі як Break Thru S 240®; алкоксилати спиртів, такі як Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, Plurafac LF 300® і Lutensol ON 30®; блокспівполімери EO/PO, наприклад, Pluronic RPE 2035® і Genapol B®; етоксилати спиртів, такі як Lutensol XP 80®; і діоктилсульфосукцинат натрію, такий як Leophen RA®.

Композиції відповідно до даного винаходу при використанні як фунгіцидів можуть міститися спільно з іншими активними речовинами, наприклад, гербіцидами, інсектицидами, регуляторами росту, фунгіцидами, а також з добривами, у вигляді суміші, отриманої попередньо або безпосередньо перед застосуванням (змішування в резервуарі).

Змішування сполук формули I або композицій що їх містять для застосування як фунгіцидів спільно з іншими фунгіцидами в багатьох випадках призводить до розширення спектру фунгіцидної дії або до запобігання розвитку стійкості до фунгіцидів. Крім того, у багатьох випадках досягається синергічна дія.

Наведений нижче список активних речовин, спільно з якими можна застосовувати сполуки відповідно до даного винаходу, ілюструє можливі комбінації, але не обмежений ними:

А) стробілурини, азоксистробін, димоксистробін, енестробурин, флуоксастробін, крезоксим-метил, метоміностробін, орісастробін, піоксистробін, піраклостробін, пірібенкарб, триксистробін, і 2-(2-(6-(3-хлор-2-метилфенокси)-5-фторпіримідин-4-ілокси)феніл)-2-метоксііміно-N-метилацетамід, метиловий ефір 3-метокси-2-(2-(N-(4-метоксифеніл)циклопропанкарбоксимідоїлсульфанілметил)феніл)-акрилової кислоти, метил-(2-хлор-5-[1-(3-метилбензилоксііміно)етил]бензил)карбамат і 2-(2-(3-(2,6-дихлорфеніл)-1-метилаліліденамінооксиметил)феніл)-2-метоксііміно-N-метилацетамід;

В) карбоксаміди і карбоксаніліди: беналаксил, беналаксил-М, беноданіл, біксафен, боскалід, карбоксин, фенфурам, фенгексамід, флутоланіл, фураметпір, ізопіразам, ізотіаніл, кіралаксил, мепроніл, металаксил, металаксил-М (мефеноксам), офурац, оксадиксіл, оксикарбоксин, пентіопірад, седаксан, теклофталам, тіфлузамід, тіадиніл, 2-аміно-4-метилтіазол-5-карбоксанілід, 2-хлор-N-(1,1,3-триметиліндан-4-іл)нікотинамід, N-(3',4',5'-трифторбіфеніл-2-іл)-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбоксамід, N-(4'-трифторметилтіобіфеніл-2-іл)-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбоксамід, N-(2-(1,3-диметилбутил)феніл)-1,3-диметил-5-фтор-1Н-піразол-4-карбоксамід і N-(2-(1,3,3-триметилбутил)феніл)-1,3-диметил-5-фтор-1Н-піразол-4-карбоксамід; карбоксильовані морфоліди: диметоморф, флуморф, піриморф; аміди бензойної кислоти: флуметовер, флуопіколід, флуопірам, зоксамід, N-(3-етил-3,5,5-триметилциклогексил)-3-форміламіно-2-гідроксибензамід, інші карбоксаміди: карпропамід, дицикломет, мандипроамід, окситетрациклін, сілтіофарм і амід N-(6-метоксипіридин-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти;

С) азоли і триазоли: азаконазол, бітертанол, бромуконазол, ципроконазол, дифенокконазол, диніконазол, диніконазол-М, епоксиконазол, фенбуконазол, флукінконазол, флусилазол, флутріафол, гексоконазол, імібенконазол, іпконазол, метконазол, міклобутаніл, окспоконазол, паклобутразол, пенконазол, пропіконазол, протіоконазол, сімеконазол, тебуконазол, тетраконазол, триадимефон, триадименол, тритиконазол, уніконазол, 1-(4-хлорфеніл)-2-([1,2,4]триазол-1-іл)циклогептанол; імідазоли: ціазофамід, імізаліл, пефуразоат, прохлораз, тріфлумізол; бензімідазоли: беноміл, карбендазим, фуберидазол, тіабендазол; інші: етабоксам, етридіазол, гімексазол і 2-(4-хлорфеніл)-N-[4-(3,4-диметоксифеніл)-ізоксазол-5-іл]-2-проп-2-інілоксіацетамід;

Д) гетероциклічні сполуки, піридини: флуазинам, пірифенокс, 3-[5-(4-хлорфеніл)-2,3-диметилізоксалідин-3-іл]піридин, 3-[5-(4-метилфеніл)-2,3-диметилізоксалідин-3-іл]піридин, 2,3,5,6-тетрахлор-4-метансульфонілпіридин, 3,4,5-трихлорпіридин-2,6-дикарбонітрил, N-(1-(5-бром-3-хлорпіридин-2-іл)етил)-2,4-дихлорнікотинамід, N-[(5-бром-3-хлорпіридин-2-іл)метил]-2,4-дихлорнікотинамід; піримідини: бупіримат, ципродиніл, дифлуметорим, фенаримол, феримзон, мепаніпірим, нітрапірин, нуаримол, піриметаніл; піперазини: тріфорин; піроли: фенпіклоніл, флудіоксоніл; морфоліни: алдиморф, додеморф, додеморф-ацетат, фенпропіморф, тридеморф; піперидини: фенпропідин; дикарбоксиміди: фторимід, іпродіон, процимідон, вінклозолін; неароматичні 5-членні гетероцикли: фамоксадон, фенамідон, флутіаніл, октиліон, пробеназол, S-аліловий ефір 5-аміно-2-ізопропіл-3-оксо-4-ортотолуіл-2,3-дигідропіразол-1-карботіокислоти інші: ацибензолар-S-метил, амисулбром, анілазин, бластіцидин-S, каптафол, каптан, хінометіонат, дазомет, дебакарб, дикломезин, дифензокват, дифензокват-метилсульфат, феноксаніл, фолпет, оксолінілова кислота, піпералін, прохіназид, пірохілон, хіноксифен, триазоксид, трициклазол, 2-бутоксид-6-йод-3-пропілхромен-4-он, 5-хлор-1-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-2-метил-1Н-бензімідазол, 5-хлор-7-(4-метилпіперидин-1-іл)-6-(2,4,6-

трифторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин і 5-етил-6-октил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іламін;

Е) карбамати, тіо- і дитіокарбамати: фербам, манкозеб, манеб, метам, метасульфокарб, метирам, пропінеб, тирам, зинеб, зірам; карбамати: бентіавакарб, діетофенкарб, іпровалікарб, пропамокарб, пропамокарб-гідрохлорид, валіфенал і 4-фторфеніловий ефір N-(1-(4-ціанофеніл)етансульфоніл)бут-2-іл) карбаминової кислоти;

Ф) інші активні речовини - гуанідини: гуанидин, додин, додин у вигляді вільної основи, гуазатин, гуазатин-ацетат, іміноктадин, іміноктадин-триацетат, іміноктадин-трис(албесілат); антибіотики: касугаміцин, касугаміцину гідрохлорид-гідрат, стрептоміцин, поліоксин, валідаміцин А; похідні нітрофенілу: бінапакріл, динобутон, динокап, нітртрал-ізопропіл, текназен, металорганічні сполуки: солі фентину, такі як фентин-ацетат, фентину хлорид або фентину гідроксид; сірковмісні гетероциклічні сполуки: дитіанон, ізопротіолан; фосфорорганічні сполуки: едифенфос, фосетил, фосетил-алюміній, іпробенфос, фосфорна кислота і її солі, піразофос, токлофос-метил; хлорорганічні сполуки: хлорталоніл, дихлофлуанід, дихлорофен, флусульфамід, гексахлорбензол, пенцикурон, пентахлорфенол та його солі, фталід, хінтозен, тіофанат-метил, толілфлуанід, N-(4-хлор-2-нітрофеніл)-N-етил-4-метилбензолсульфонамід; неорганічні активні речовини: суміш Бордо, ацетат міді, гідроксид міді, оксихлорид міді, основний сульфат міді, сірка; біфеніл, бронопол, цифлуфенамід, цимоксаніл, дифеніламін, метрафенон, мілдіоміцин, оксин-мідь, прогексадіон-кальцій, спіроксамін, толілфлуанід, N-(циклопропілметоксііміно-(6-дифторметокси-2,3-дифторфеніл)метил)-2-фенілацетамід, N'-(4-(4-хлор-3-трифторметилфеноксид)-2,5-диметилфеніл)-N-етил-N-метилформамідин, N'-(4-(4-фтор-3-трифторметилфеноксид)-2,5-диметилфеніл)-N-етил-N-метилформамідин, N'-(2-метил-5-трифторметил-4-(3-триметилсиланілпропокси)феніл)-N-етил-N-метилформамідин, N'-(5-дифторметил-2-метил-4-(3-триметилсиланілпропокси)феніл)-N-етил-N-метилформамідин, метил-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)амід 2-{1-[2-(5-метил-3-трифторметилпіразол-1-іл)]ацетил-піперидин-4-іл}-тіазол-4-карбонової кислоти, метил-(R)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іламід 2-{1-[2-(5-метил-S-трифторметилпіразол-і-уO-acetyA-піперидинаA-уU-тіазолA-карбонової кислоти, 6-трет-бутил-8-фтор-2,3-диметилхінолін-4-іловий ефір оцтової кислоти і 6-трет-бутил-8-фтор-2,3-диметилхінолін-4-іловий ефір метоксіоцтової кислоти;

Г) регулятори росту: абсцизова кислота, амідохлор, анцимідол, 6-бензиламінопурин, брассінолід, бутралін, хлормекват (хлормеквату хлорид), холіну хлорид, цикланлід, дамінозид, дикегулак, диметипін, 2,6-диметилпуридин, етефон, флуметралін, флупримідол, флутіацет, форхлорфенурон, гіберелова кислота, інабенфід, індол-3-оцтова кислота, малейновий гідрозид, мефлуїдид, мепікват (мепіквату хлорид), нафталіноцтова кислота, N-6-бензиладенін, паклобутразол, прогексадіон (прогексадіон-кальцій), прогідрожасмон, тидіазурон, триапентенол, трибутилфосфортрііоат, 2,3,5-трийодбензойна кислота, тринексапак-етил і уніконазол;

Н) гербіциди, ацетаміди: ацетохлор, алахлор, бутахлор, диметлахлор, диметенамід, флуфенацет, мефенацет, метолахлор, метазахлор, напропамід, напроанлід, петоксамід, претілахлор, пропахлор, теніхлор; похідні амінокислот: біланафос, гліфозат, глюфозинат, сульфозат; арилоксифеноксипропіонати: клодинафоп, цигалофоп-бутил, феноксапроп, флуазифоп, галоксифоп, метаміфоп, пропахізафоп, хізалофоп, хізалофоп-P-тефурил; біпіридили: дикват, паракват; (тіо)карбамати: асулам, бутилат, карбетамід, десмедифам, димеліперат, ептам (ЕТРС), еспрокарб, молінат, орбенкарб, фенмедифам, просульфокарб, пірібутікарб, тіобенкарб, триалат; циклогександіони: бутроксидим, клетодим, циклоксидим, профоксидим, сетоксидим, тепралоксидим, тралоксидим; динітроаніліни: бенфлуралін, еталфлуралін, орізалін, пендиметалін, продіамін, трифлуралін; дифенільні ефіри: ацифлуорфен, аклоніфен, біфенокс, диклофоп, етоксифен, фомесафен, лактофен, оксифлуорфен; гідроксибензонітрили: бомоксиніл, дихлобеніл, іюксиніл; імідазолінони: імазаметабенз, імазамокс, імазапек, імазапек, імазаквін, імазетапек; феноксидіоцтові кислоти: кломепроп, 2,4-дихлорфеноксидіоцтова кислота (2,4-D), 2,4-DB, дихлорпроп, МСРА, МСРА-тіоетил, МСРВ, мекопроп; піразини: хлоридазон, флуфенпек-етил, флутіацет, норфлуразон, піридат; піридини: амінопіралід, клопіралід, дифлуфенікан, дитіопек, флуридон, флороксіпек, піклорам, піколінафен, тіазопек; сульфонілсечовини: амідосульфурон, азімсульфурон, бенсульфурон, хлоримурон-етил, хлорсульфурон, циносульфурон, циклосульфамурон, етоксисульфурон, флазасульфурон, флуцетосульфурон, флупірсульфурон, форамсульфурон, галосульфурон, імазосульфурон, йодосульфурон, мезосульфурон, метосульфурон-метил, нікосульфурон, оксасульфурон, піримісульфурон, просульфурон, піразосульфурон, римсульфурон, сульфометурон, сульфосульфурон, тифенсульфурон, триасульфурон, трибенурон, трифлорисульфурон, трифлусульфурон, тритосульфурон, 1-((2-хлор-6-пропілімідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)сульфоніл)-3-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)сечовина;

триазини: аметрин, атразин, ціаназин, диметаметрин, етіозин, гексазинон, метамітрон, метрибузин, прометрин, симазин, тербутілазин, тербутрин, триазіфлам; сечовини: хлортолурон, даімурон, діурон, флуометурон, ізопротурон, лінурон, метабензтіазурон, тебутіурон; інші інгібітори ацетолактатсинтази: біспірібак-натрій, клорансулам-метил, диклосулам, флорасулам, флукарбазон, флуметсулам, метосулам, ортосульфамурон, пенокксулам, пропоксикарбазон, пірібамбенз-пропіл, пірібензоксим, піріфталід, піримінобак-метил, піримісульфан, пірітіобак, приоксасульфен, пірокксулам; інші: амікарбазон, амінотріазолом, анілофос, бефлбутамід, беназолін, бенкарбазон, бенфлуресат, бензофенап, бентазон, бензобіклон, бромацил, бромбутид, бутафенацил, бутаміфос, кафенстрол, карфентразон, цинідон-етил, хлортал, цинметилін, кломазон, кумілурун, ципросульфамід, дикамба, дифензокват, дифлуфензопір, Drechslera monosegas, ендотал, етофумесат, етобензамід, фентразамід, флуміклорак-пентил, флуміоксазин, флупоксам, флуорохлоридон, флуртамон, інданофан, ізоксабен, ізоксафлутол, ленацил, пропаніл, пропізамід, хінклорак, хінмерак, мезотріон, метиларсонова кислота, напталам, оксадіаргіл, оксадіазон, оксазікломефон, пентоксазон, піноксаден, піраклоніл, пірафлуфен-етил, пірасульфотол, піразоксифен, піразолінат, хінокламін, сафлуфенацил, сулкотріон, сульфентразон, тербацил, тефурілтріон, темботріон, тієнкарбазон, топрамезон, 4-гідрокси-3-[2-(2-метоксиетоксиметил)-6-трифторметилпіридин-3-карбоніл]-біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-он, етиловий ефір (3-[2-хлор-4-фтор-5-(3-метил-2,6-діоксо-4-трифторметил-3,6-дигідро-2Н-піримідин-1-іл)феноксипіридин-2-ілоксі]оцтової кислоти, метиловий ефір 6-аміно-5-хлор-2-циклопропілпіримідин-4-карбонової кислоти, 6-хлор-3-(2-циклопропіл-6-метилфеноксипіридазин-4-ол, 4-аміно-3-хлор-6-(4-хлорфеніл)-5-фторпіридин-2-карбонова кислота, метиловий ефір 4-аміно-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифеніл)піридин-2-карбонової кислоти і метиловий ефір 4-аміно-3-хлор-6-(4-хлор-3-диметиламіно-2-фторфеніл)піридин-2-карбонової кислоти;

І) інсектициди - органо(тіо)фосфати: ацефат, азаметіфос, азинфос-метил, хлорпірифос, хлорпірифос-метил, хлорфенвінфос, діазинон, дихлорвос, дикротифос, диметоат, дисульфотон, етіон, фенітротіон, фентіон, ізоксатіон, малатіон, метамідофос, метидатіон, метил-паратіон, мевінфос, монокротифос, оксидеметон-метил, параоксон, паратіон, фентоат, фосалон, фосмет, фосфамідон, форат, фоксим, піриміфос-метил, профенофос, протіофос, сульпрофос, тетрахлорвінфос, тербуфос, триазофос, трихлорфон; карбамати: аланікарб, алдікарб, бендіокарб, бенфуракарб, карбарил, карбофуран, карбосульфат, феноксикарб, фураціокарб, метіокарб, метоміл, оксаміл, піримікарб, пропоксур, тіодикарб, триазамат; піретроїди: алетрин, біфентрин, цифлутрин, цигалотрин, цифенотрин, циперметрин, альфа-циперметрин, бета-циперметрин, дзета-циперметрин, дельтаметрин, есфенвалерат, етофенпрокс, фенпропатрин, фенвалерат, іміпротрин, лямбда-цигалотрин, перметрин, пралетрин, пиретрин I і II, ресметрин, сілафлуофен, тау-флувалінат, тефлутрин, тетраметрин, тралометрин, трансфлутрин, профлутрин, димефлутрин; регулятори росту комах: а) інгібітори синтезу хітину: бензоілсечовини: хлорфлуазурон, цирамазин, дифлубензурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлумурон, лufenурун, новалурон, тефлубензурон, трифлумурон; бупрофезин, діофенолан, гексітіазокс, етоксазол, клофентазин; б) антагоністи екдизона: галофенозид, метоксифенозид, тебуфенозид, азадирахтин; с) ювеноїди: піріпроксифен, метопрен, феноксикарб; d) інгібітори біосинтезу ліпідів: спіродиклофен, спіромезифен, спіротетрамат; сполуки-агоністи/антагоністи нікотинових рецепторів: клотіанідин, динотефуран, імідаклоприд, тіаметоксам, нітенпірам, ацетаміприд, тіаклоприд, 1-(2-хлортіазол-5-ілметил)-2-нітриміно-3,5-диметил-[1,3,5]триазинан; сполуки-антагоністи GABA: ендосульфат, етіпрол, фіпроніл, ваніліпрол, пірафлупрол, пірпрол, амід 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-метилфеніл)-4-сульфинаміл-1Н-піразол-3-карботіокислоти; макроциклічні лактонові інсектициди: абамектин, емаектин, мілбефектин, лепімефектин, спиносад, спінеторам; інгібітори транспорту електронів в мітохондріях (METI) I акарициди: феназахін, піридабен, тебуфенпірад, толфенпірад, флуфенерим; сполуки METI II і III: ацехіноцил, флуациприм, гідраметилнон; роз'єднуючі речовини: хлорфенапір; інгібітори окислювального фосфорилування: цигексатин, дифентіурон, фенбутатину оксид, пропаргіл; сполуки, що порушують процес линьки: кріомазин; інгібітори оксидази зі змішаними функціями: піперонілбутоксид; блокатори натрієвих каналів: індоксакарб, метафлумізон; інші: бенклотіаз, біфеназат, картап, флонікамід, піридаліл, піметрозин, сірка, тіоциклам, флубендіамін, хлорантраніліпрол, циазіпір (HGW86), циєнопірафен, флупіразофос, цифлуметофен, амідофлумет, іміціафос, бістріфлурон і піріфлухіназон.

Даний винахід також відноситься до агрохімічних композицій, що містять суміш щонайменше однієї сполуки формули I (компонент 1) і щонайменше однієї додаткової активної речовини, відповідної для захисту рослин, наприклад, обраної з груп від А) до І) (компонент 2), зокрема одного додаткового фунгіциду, наприклад, одного або більше фунгіцидів, вибрані з груп від А)

до F), описаних вище, і при бажанні один придатний розчинник або твердий носій. Зазначені суміші є особливо цікавими, оскільки безліч з них при однаковій дозі внесення мають більш високу ефективність відносно шкідливих грибків. Крім того, ефективність боротьби зі шкідливими грибами з використанням суміші сполук формули I і щонайменше одного фунгіциду, обраного з груп від A) до F), описаних вище, є більш високою в порівнянні з ефективністю боротьби із зазначеними грибами з використанням сполук формули I окремо або фунгіцидів, вибраних з груп від A) до F), окремо. В результаті застосування сполук формули I спільно щонайменше з однією активною речовиною, вибраною з груп від A) до I), можна добиватися синергічної дії, тобто домагатися ефекту, що перевищує суму окремих ефектів (такі суміші називають синергічними).

Слід розуміти, що відповідно до даного винаходу застосування сполук формули I спільно щонайменше з однією додатковою активною речовиною означає, що щонайменше одна сполука формули I і щонайменше одна додаткова активна речовина присутні одночасно в місці дії (тобто безпосередньо на шкідливих грибах, з якими необхідно боротися, або в їх місцях проживання, таких як інфіковані рослини, матеріали для розмноження рослин, зокрема насіння, поверхні, матеріали або ґрунти, а також на рослинах, матеріалах для розмноження рослин, зокрема насінні, ґрунті, поверхнях, матеріалах або приміщеннях, які необхідно захищати від грибкового ураження) в фунгіцидно ефективній кількості. Цього можна домагатися шляхом одночасного застосування сполук формули I і щонайменше однієї додаткової активної речовини разом (наприклад, у вигляді суміші, отриманої в резервуарі) або роздільно, або послідовного застосування, де вибирають інтервал між окремими застосуваннями для забезпечення того, щоб активна речовина, яку застосовували першою, зберігалася в місці дії в достатній кількості в момент застосування додаткової(их) активної(их) речовини(н). Порядок застосування є несуттєвим для реалізації даного винаходу.

У подвійних сумішах, тобто в композиціях відповідно до даного винаходу, що містять одну сполуку I (компонент 1) і одну додаткову активну речовину (компонент 2), наприклад, одна активна речовина, вибрана з груп від A) до I), масове співвідношення компонента 1 до компоненту 2 в цілому залежить від властивостей застосовуваних активних речовин, як правило, воно знаходиться в діапазоні від 1:100 до 100:1, зазвичай в діапазоні від 1:50 до 50:1, переважно в діапазоні від 1:20 до 20:1, більш переважно в діапазоні від 1:10 до 10:1, зокрема в діапазоні від 1:3 до 3:1.

У потрійних сумішах, тобто в композиціях відповідно до даного винаходу, що містять одну сполуку I (компонент 1), перша додаткова активна речовина (компонент 2) і друга додаткова активна речовина (компонент 3), наприклад, дві активні речовини, вибрані із груп від A) до I), масове співвідношення компонента 1 до компоненту 2 залежить від властивостей застосовуваних активних речовин, переважно воно знаходиться в діапазоні від 1:50 до 50:1, зокрема в діапазоні від 1:10 до 10:1, а масове співвідношення компонента 1 до компоненту 3 переважно знаходиться в діапазоні від 1:50 до 50:1, зокрема в діапазоні від 1:10 до 10:1.

Для отримання композиції згідно з винаходом компоненти можна застосовувати окремо або вже частково або повністю змішаними один з одним. Також їх можна упаковувати і застосовувати далі у вигляді комбінованої композиції, такий як набір, що складається з окремих частин.

В одному із варіантів реалізації даного винаходу набори можуть включати один або більше компонентів, включаючи всі компоненти, які можна застосовувати для отримання запропонованої агрохімічної композиції. Наприклад, набори можуть включати один або більше фунгіцидних компонентів та/або додаткових компонентів та/або інсектицидних компонентів та/або компонентів, що регулюють ріст та/або гербіцидів. Один або більше компонентів можуть бути вже об'єднані один з одним або міститися в попередньо отриманому складі. У зазначених випадках реалізації, де в наборі забезпечено більше двох компонентів, компоненти можуть бути вже об'єднані один з одним і в такому вигляді упаковані в єдиний контейнер, такий як пробірка, бутель, консервна банка, пакет, сумка або каністра. В інших варіантах реалізації два або більше компонентів набору можуть бути упаковані окремо, тобто не міститися в попередньо отриманому складі. Таким чином, набори можуть включати один або більше окремих контейнерів, таких як пробірки, консервні банки, бутлі, пакети, сумки або каністри, де кожен контейнер містить окремий компонент агрохімічної композиції. В обох випадках компоненти набору можна застосовувати окремо або разом з додатковими компонентами комбінованої композиції згідно з винаходом для отримання композиції згідно з винаходом.

Користувач зазвичай наносить композицію відповідно до даного винаходу з пристроєм, що містить попередньо визначене дозування, ранцевого обприскувача, резервуара обприскувача або літака для обприскування. У цьому випадку агрохімічну композицію доводять з

використанням води та/або буфера до бажаної для застосування концентрації, при необхідності можна додавати додаткові допоміжні добавки, таким чином отримують готовий до використання розпорошуючий розчин або агрохімічну композицію відповідно до даного винаходу. У деяких варіантах реалізації від 50 до 500 літрів готового до використання розпорошуючого розчину

5

наносять на гектар площ, придатних для сільськогосподарської діяльності. У деяких варіантах реалізації на гектар наносять від 100 до 400 літрів готового до використання розпорошуючого розчину. У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропоновано набір для застосування готової до використання композиції згідно з винаходом в теплицях.

10

Відповідно до одного із варіантів реалізації окремі компоненти композиції згідно з

15

винаходом, такі як частини набору або частини подвійної або потрійної суміші, користувач може самостійно змішувати в резервуарі обприскувача, і при необхідності можна додавати додаткові допоміжні добавки (змішування в резервуарі). У додатковому варіанті реалізації користувач може змішувати в резервуарі обприскувача окремі компоненти композиції згідно з винаходом або вже частково змішані компоненти, наприклад, компоненти, що містять сполуки формули I

20

та/або активні речовини, вибрані з груп від A) до I), при необхідності можна додавати додаткові допоміжні добавки (змішування в резервуарі).

У додатковому варіанті реалізації окремі компоненти композиції згідно з винаходом або вже частково змішані компоненти, наприклад, компоненти, що містять сполуки формули I та/або активні речовини, вибрані з груп від A) до I), можна наносити разом (наприклад, після змішування в резервуарі) або послідовно.

У деяких варіантах реалізації у винаході запропонована суміш, що містить сполуку формули I (компонент 1) і щонайменше одна активна речовина, вибрана з стробілуринів групи A) (компонент 2), конкретно вибрана з азоксистробіну, димоксистробіну, флуоксастробіну, крезоксим-метилу, орісастробіну, пікоксистробіну, піраклостробіну і трифлуксистробіну.

25

У деяких варіантах реалізації у винаході запропонована суміш, що містить сполуку формули I (компонент 1) і щонайменше одна активна речовина, вибрана з карбоксамідів групи B) (компонент 2). У деяких варіантах реалізації карбоксамід вибраний з групи, що складається з біксафену, боскаліду, седаксану, фенгексаміду, металаксилу, ізопіразаму, мефеноксаму, офурацу, диметоморфу, флуморфу, флуопіколіду (пікобензаміду), зоксаміду, капропаміду, мандипропаміду і N-(3',4',5'-трифторбіфеніл-2-іл)-3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбоксаміду.

30

У деяких варіантах реалізації у винаході запропонована суміш, що містить сполуку формули I (компонент 1) і щонайменше одну речовину, що вибрана із азолів групи C) (компонент 2). У деяких варіантах реалізації азол вибраний з групи, що складається з ципроконазолу, дифеноконазолу, епоксиконазолу, флухіконазолу, флусилазолу, флутріяфолу, метконазолу, міклобутанілу, пенконазолу, пропіконазолу, протіконазолу, триадимефону, триадименолу, тебуконазолу, тетраконазолу, тритиконазолу, прохлоразу, циазофаміду, беномілу, карбендазіму і етабксаму.

35

У деяких варіантах реалізації у винаході запропонована суміш, що містить сполуку формули I (компонент 1) і щонайменше одну активну речовину, що вибрана з гетероциклічних сполук групи D) (компонент 2). У деяких варіантах реалізації гетероциклічні сполуки групи D) вибрані з групи, що складається з флуазинома, ципродинілу, фенаримолу, мепаніпіриму, тріфорину, флудіоксонілу, додеморфу, фенпропіморфу, тридеморфу, фенпропідину, іпродіону, вінклозоліну, фамоксадону, фенамідону, пробеназолу, прохіназиду, ацибензолар-S-метилу, каптафолу, фолпету, феноксанілу, хіноксифену і 5-етил-6-октил[1,2,4]триазоло-[1,5-a]піримідин-7-іламіну.

45

У деяких варіантах реалізації у винаході запропонована суміш, що містить сполуку формули I (компонент 1) і щонайменше одну активну речовину, що вибрана з карбаматів групи E) (компонент 2). У деяких варіантах реалізації карбамати обрані з групи, що складається з манкозеба, метірама, пропінеба, тірама, іпровалікарба, бентіавалікарба і пропамокарба.

50

У деяких варіантах реалізації у винаході запропонована суміш, що містить сполуку формули I (компонент 1) і щонайменше одну активну речовину, що вибрана з фунгіцидів, наведених у групі F) (компонент 2). У деяких варіантах реалізації фунгіциди групи F) вибрані з групи, що складається з дитіанону, солей фентину, таких як фентину ацетат, фосетилу, фосетил-алюмінію, H₃PO₃ та її солей, хлорталонілу, дихлофлуаніду, тіофанат-метилу, ацетату міді, гідроксиду міді, оксихлориду міді, сульфату міді, сірки, цимоксанілу, метрафенону і спіроксаміну.

55

Активні речовини, що належать до компоненту 2, їх отримання та активність щодо шкідливих грибків відома в рівні техніки. У деяких варіантах реалізації зазначені речовини є комерційно доступними. Сполуки, описані згідно з номенклатурою ІЮПАК, їх отримання та фунгіцидна активність також відомі з рівня техніки (див. Can. J. Plant Sci. 48 (6), 587-94, 1968;

60

Європейські патенти № EP-A 141317; EP-A 152031; EP-A 226917; EP-A 243970; EP-A 256503; EP-A 428941; EP-A 532022; EP-A 1028125; EP-A 1035122; EP-A 1201648; EP-A 1122244, заявку на патент Японії №JP 2002316902; патенти Німеччини № DE 19650197; DE 10021412; заявку на патент Німеччини № DE 102005009458; патент США № 3296272; 3325503; міжнародні заявки на патент WO 98/46608; WO 99/14187; WO 99/24413; WO 99/27783; WO 00/29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501; WO 01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431; WO 03/10149; WO 03/11853; WO 03/14103; WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/123690; WO 05/63721; WO 05/87772; WO 05/87773; WO 06/15866; WO 06/87325; WO 06/87343; WO 07/82098; WO 07/90624).

Суміші активних речовин можна одержувати у вигляді композицій, що містять крім активних інгредієнтів щонайменше один інертний інгредієнт, за допомогою стандартних способів, наприклад, за допомогою способів, наведених для отримання композицій, що містять сполуки формули I.

Посилання на традиційні інгредієнти зазначених композицій наведені для опису композицій, що містять сполуки формули I.

Суміші активних речовин відповідно до даного винаходу придатні як фунгіциди, як і сполуки формули I. У деяких варіантах реалізації суміші і композиції згідно з винаходом придатні для захисту рослин від широкого спектра фітопатогенних грибків. У деяких варіантах реалізації фітопатогенні грибки належать до відділів аскомицетів, базидіоміцетів, дейтероміцетів і пероноспороміцетів (син. ооміцети).

Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі також придатні для лікування захворювань у людини і тварин, зокрема як протигрибкові засоби, для лікування раку і для лікування вірусних інфекцій. Термін "протигрибковий засіб" відрізняється від терміну "фунгіцид" і належить до лікарського засобу для боротьби із зоопатогенними грибками або грибками, патогенними для людини, тобто для боротьби з грибками у тварин, зокрема у ссавців (включаючи людину) і птахів.

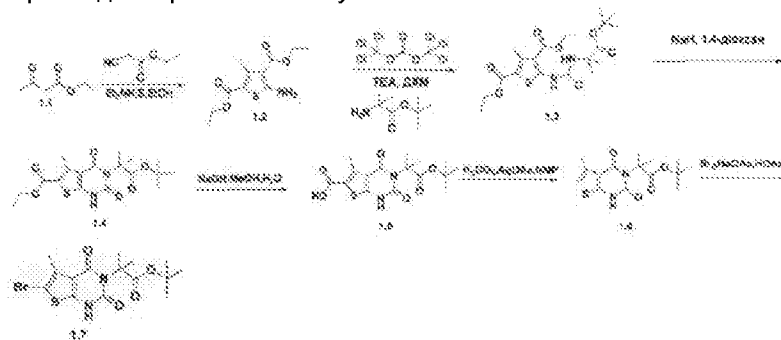
У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропоновано лікарський засіб, що містить щонайменше одну сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах реалізації винахід належить до застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для отримання протигрибкового лікарського засобу, тобто для отримання лікарського засобу для лікування та/або профілактики інфекцій, викликаних патогенними для людини та/або зоопатогенними грибками.

ПРИКЛАДИ

Як зображено нижче в Прикладах, в конкретних типових варіантах реалізації сполуки отримують згідно з наступними загальними способами. Варто розуміти, що, незважаючи на те, що в загальних способах відображено синтез конкретних сполук відповідно до даного винаходу, наведені загальні способи, а також інші способи, що відомі фахівцям в даній області техніки, та можна застосовувати для отримання всіх сполук і підкласів та видів кожної із зазначених сполук, описаних у цій заявці.

Приклад 1: Проміжна сполука 1.7.



Синтез сполуки 1.2. У 2000 мл колбу з круглим дном поміщали розчин етил-3-оксобутаноату (320 г, 2,46 моль, 1,00 екв.), сірки (80 г, 1,00 екв.) і етил-2-ціаноацетату (280 г, 2,48 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (600 мл). Після цього по краплях додавали морфолін (235 г, 1,00 екв.) при перемішуванні при температурі 45 °С протягом 30 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при температурі 60 °С. Відфільтровували тверді речовини. Розчин розбавляли 3000 мл H₂O. Тверді речовини збирали шляхом фільтрування, а осад промивали 1 л EtOH (30 %). Очищення приводило до отримання 380 г (60 %) 2,4-диетил-5-аміно-3-метилтіофен-2,4-дикарбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки 1.3. У 2000 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 2,4-диетил-5-аміно-3-метилтіофен-2,4-дихлоркарбоксилат (200 г, 777,28 ммоль, 1,00 екв.) і дихлорметан (1000 мл). Після цього додавали дитрихлорметилкарбонат (76,9 г, 259,14 ммоль, 0,33 екв.) при температурі 0 °С. Потім по краплях додавали ТЕА (314 г, 3,10 моль, 3,99 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С протягом 2 годин. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при температурі 0 °С. У суміш додавали трет-бутил-2-аміно-2-метилпропаноат (152 г, 776,70 ммоль, 1,00 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 1 л води. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт перекристалізовували із суміші ЕА/ПЕ у співвідношенні 1:10 з отриманням 105 г (31 %) 1.3 у вигляді жовтої твердої речовини.

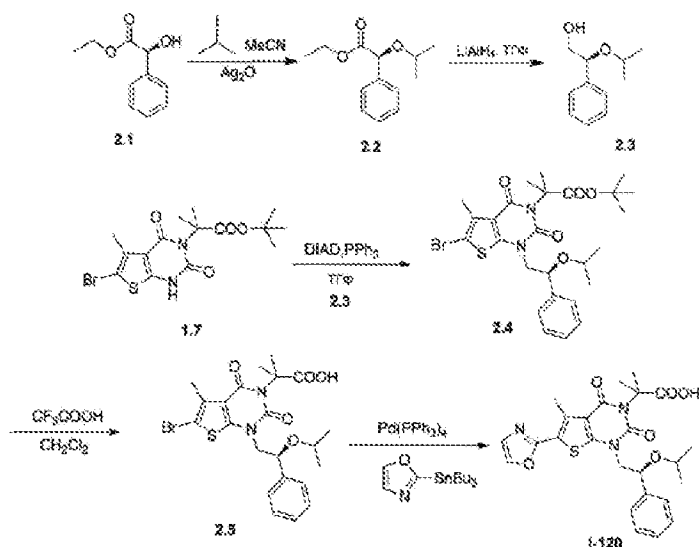
Синтез сполуки 1.4. У 1 л з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 1.3 (42 г, 94,91 ммоль, 1,00 екв.) і 1,4-діоксан (400 мл). Потім додавали гідрид натрію (5,7 г, 142,50 ммоль, 1,50 екв.) при температурі 10 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі 110 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 500 мл NH₄Cl (нас., водн.). Отриманий розчин екстрагували 3х200 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт перекристалізовували із суміші ЕА/ПЕ у співвідношенні 1:10. Очищення приводило до одержання 24,4 г (65 %) 1.4 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 1.5. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 1.4 (24,4 г, 61,54 ммоль, 1,00 екв.), гідроксид натрію (12,2 г, 305,00 ммоль, 4,96 екв.), воду (20 мл) і метанол (250 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при температурі 50 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Рівень кислотності розчину рН доводили до 2 за допомогою хлороводню (10 %). Отриманий розчин екстрагували 3х300 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 19,4 г (86 %) 1.5 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 1.6. У 1 л з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 1.5 (19,4 г, 52,66 ммоль, 1,00 екв.), карбонат калію (8,7 г, 62,95 ммоль, 1,20 екв.), СН₃СООАg (10,5 г) і NMP (400 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі 110 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 1 л води. Отриманий розчин екстрагували 5х200 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 15,3 г (90 %) 1.6 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 1.7. У 1000 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 1.6 (15,3 г, 47,16 ммоль, 1,00 екв.), СН₃СООNa (8,5 г, 103,66 ммоль, 2,20 екв.) і оцтову кислоту (300 мл). Після цього по краплях додавали Br₂ (8,3 г, 51,94 ммоль, 1,10 екв.) при перемішуванні. Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, концентрували у вакуумі і промивали 500 мл H₂O з отриманням 17 г (89 %) 1.7 у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 2: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[(2S)-2-феніл-2-(пропан-2-ілокси)етил]-1Н,2Н,3Н,4Н-тієно[2,3-д]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-120).



Синтез сполуки 2.2. У 500 мл колбу з круглим дном поміщали 2.1 (15 г, 83,24 ммоль, 1,00 екв.), проп-1-ін (200 мл), Ag₂O (52 г, 225,11 ммоль, 2,70 екв.) і 2-йодпропан (60 г, 352,96 ммоль,

4,24 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 40 °С на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші ЕА/ПЕ (1:50). Очищення приводило до одержання 3,2 г (маса неочищеної речовини) 2.2 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

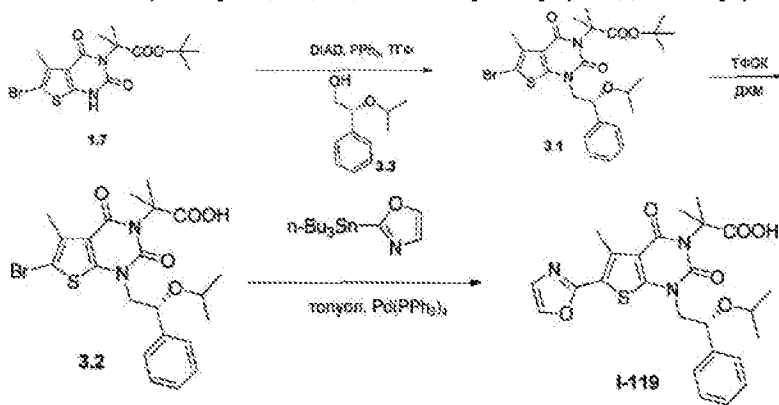
5 Синтез сполуки 2.3. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (10 мл) і 2.2 (300 мг, 1,35 ммоль, 1,00 екв.). Після цього по частинах додавали LiAlH_4 (51 мг, 1,34 ммоль, 1,00 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл NH_4Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 210 мг (86 %) 2.3 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

10 Синтез сполуки 2.4. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (10 мл), 2.3 (500 мг, 1,24 ммоль, 1,00 екв.), PPh_3 (650 мг, 2,48 ммоль, 2,00 екв.), DIAD (362 мг, 1,79 ммоль, 1,44 екв.) і 2.3 (268 мг, 1,49 ммоль, 1,20 екв.) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:15). Очищення приводило до одержання 0,430 г (61 %) 2.4 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

20 Синтез сполуки 2.5. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (5 мл), 2.4 (428 мг, 0,76 ммоль, 1,00 екв.) і CF_3COOH (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 0,282 г (73 %) 2.4 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

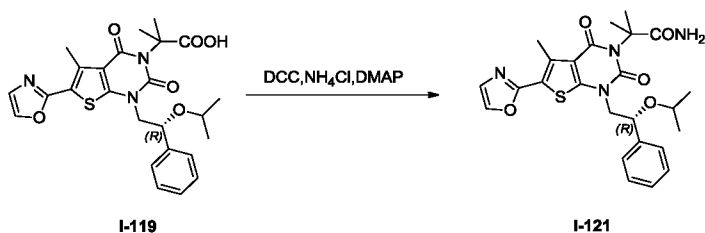
25 Синтез сполуки I-120. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали толуол (10 мл), 2.5 (282 мг, 0,55 ммоль, 1,00 екв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 мг, 0,17 ммоль, 0,31 екв.) і 2-(трипропілстаніл)-1,3-оксазол (238 мг, 0,75 ммоль, 1,36 екв.) в атмосфері азоту. Отриманий розчин нагрівали до температури зворотної конденсації протягом ночі на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (300 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм 5 мкм; мобільна фаза: вода з 0,05 % NH_4HCO_3 і CH_3CN (від 7,0 % CH_3CN до 46,0 % за 10 хвилин); детектор: 254/220 нм. Отримували 0,193 г (70 %) сполуки I-120 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 498 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 0,97 (m, 6H), 1,77 (d, J = 6,0 Гц, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,94 (d, J = 0,9 Гц, 1H).

35 Приклад 3: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-119).



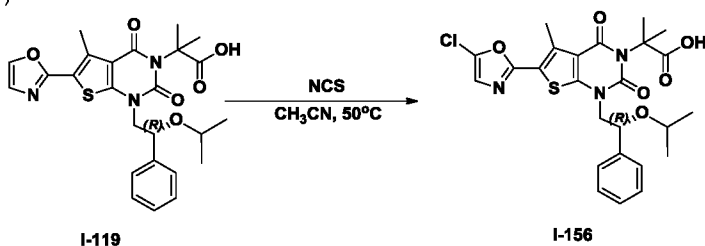
40 Сполуку I-119 синтезували аналогічно до способу, що наведено в Прикладі 2, з тим винятком, що (2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілоксі)етан-1-ол застосовували замість (2S)-2-феніл-2-(пропан-2-ілоксі)етан-1-олу. Сполуку I-119 отримували із загальним виходом 11 % у вигляді жовтої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 498 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 0,97 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 0,99 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,77 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 6H), 7,94 (d, J = 0,9 Гц, 1H).

45 Приклад 4. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанаміду (I-121).



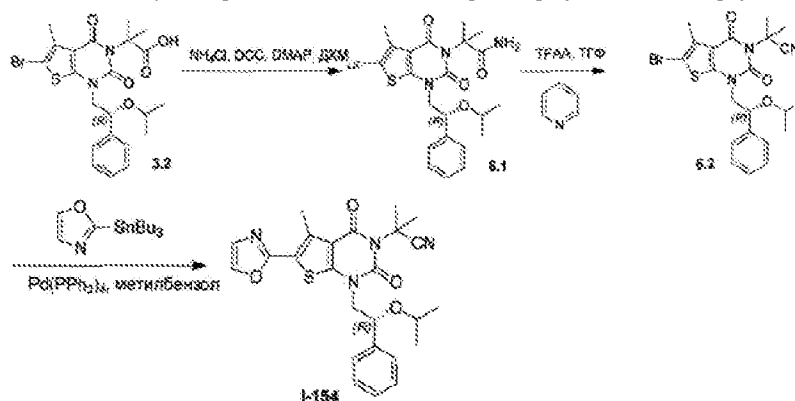
У 25 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (10 мл), сполуку I-119 (70 мг, 0,14 ммоль, 1,00 екв.), DCC (39 мг, 0,19 ммоль, 1,34 екв.), 4-диметиламінопіридин (19 мг, 0,16 ммоль, 1,11 екв.) і NH_4Cl (20 мг, 0,37 ммоль, 2,66 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 40 °С на масляній бані. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 5x20 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом препаративної ТШХ (ДХМ:MeOH=15:1). Отриманий таким чином продукт (50 мг) повторно очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм 5 мкм; мобільна фаза: вода з 0,05 % NH_4HCO_3 і CH_3CN (від 6,0 % CH_3CN до 48,0 % за 13 хвилин); детектор: 254/220 нм. Отримували 0,030 г (43 %) сполуки I-121 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 497 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 0,90 (m, 6H), 1,79 (d, J = 5,1 Гц, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,94 (d, J = 0,9 Гц, 1H).

Приклад 5: Синтез 2-[6-(5-хлор-1,3-оксазол-2-іл)-5-метил-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілокс)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-156).



У 50 мл колбу з круглим дном в захисній атмосфері азоту поміщали CH_3CN (10 мл), сполуки I-119 (60 мг, 0,12 ммоль, 1,00 екв.) і NCS (32 мг, 0,24 ммоль, 1,99 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 3 днів при температурі 50 °С на масляній бані, проходження реакції відстежували шляхом РХМС. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (60 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19*50 мм; мобільна фаза: вода з 50 ммоль NH_4HCO_3 і CH_3CN (від 10 % CH_3CN до 35 % за 10 хвилин; до 95 % за 1,5 хвилини і знову до 10 % за 1,5 хвилини); детектор: УФ 254/220 нм. Отримували 0,010 г (16 %) I-156 у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 1,00 (dd, 6H), 1,82 (d, J = 8,0 Гц, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,93 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 7,2 Гц).

Приклад 6: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілокс)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропаннітрилу (I-154).

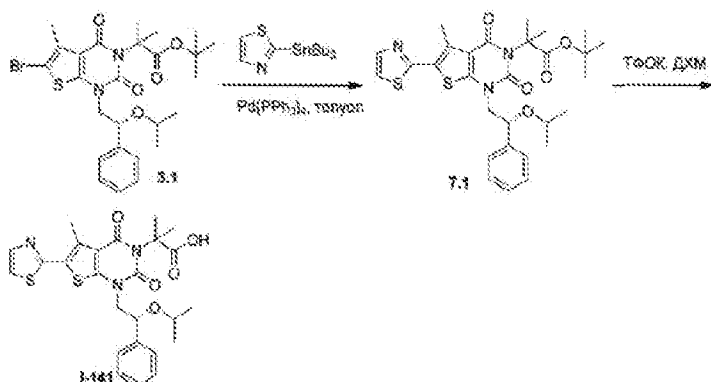


Синтез сполуки 6.1. Сполуки 6.1 отримували аналогічно до сполуки I-121 (Приклад 4). Виділяли 100 мг (42 %) 6.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 6.2. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали 6.1 (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (5 мл) і піридин (78 мг, 0,99 ммоль, 5,01 екв.). Після цього по краплях додавали TFAA (103 мг, 0,49 ммоль, 2,49 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом препаративної ТШХ з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:3). Очищення приводило до одержання 90 мг (93 %) 6.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-154. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали 6.2 (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.), Pd(PPh₃)₄ (60 мг, 0,05 ммоль, 0,26 екв.), 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазол (153 мг, 0,43 ммоль, 2,17 екв.) і метилбензол (5 мл). Отриманий розчин перемішували при температурі 110 °С, а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом препаративної ТШХ з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 5,2 мг (6 %) сполуки I-154. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,00-1,06 (m, 6H), 2,09-2,10 (d, 6H), 2,84-2,89 (s, 3H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 7,30-7,32 (s, 1H), 7,34-7,49 (m, 5H), 8,01 (s, 1H). МС (ІЕР): m/z 479 (M+H)⁺.

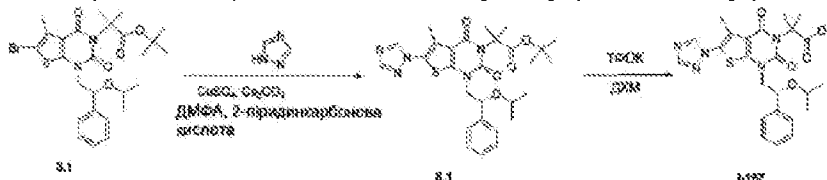
Приклад 7: Синтез 2-метил-2-[5-метил-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-6-(1,3-тіазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-141).



Синтез сполуки 7.1. У 25 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, додавали 3.1 (210 мг, 0,37 ммоль, 1,00 екв.), 2-(трибутилстаніл)-1,3-тіазол (208 мг, 0,56 ммоль, 1,50 екв.), метилбензол (5 мл) і Pd(PPh₃)₄ (200 мг, 0,17 ммоль, 0,47 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 110 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 137 мг (65 %) 7.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-141. В 10 мл колбу з круглим дном поміщали сполуки 7.1 (137 мг, 0,24 ммоль, 1,00 екв.), трифтороцтову кислоту (2 мл) і дихлорметан (3 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (130 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: Xbridge Prep Phenyl 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (0,05 % NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 6,0 % CH₃CN до 50,0 % за 11,5 хвилин); детектор: 220/254 нм. Отримували 43,9 мг (36 %) сполуки I-141 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 514 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 0,99-1,05 (m, 6H), 1,82-1,84 (d, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,85-3,89 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 7,31-7,35 (t, 1H), 7,39-7,43 (t, 2H), 7,47-7,49 (d, 2H), 7,66-7,66 (d, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H).

Приклад 8: Синтез 2-метил-2-[5-метил-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-6-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-157).

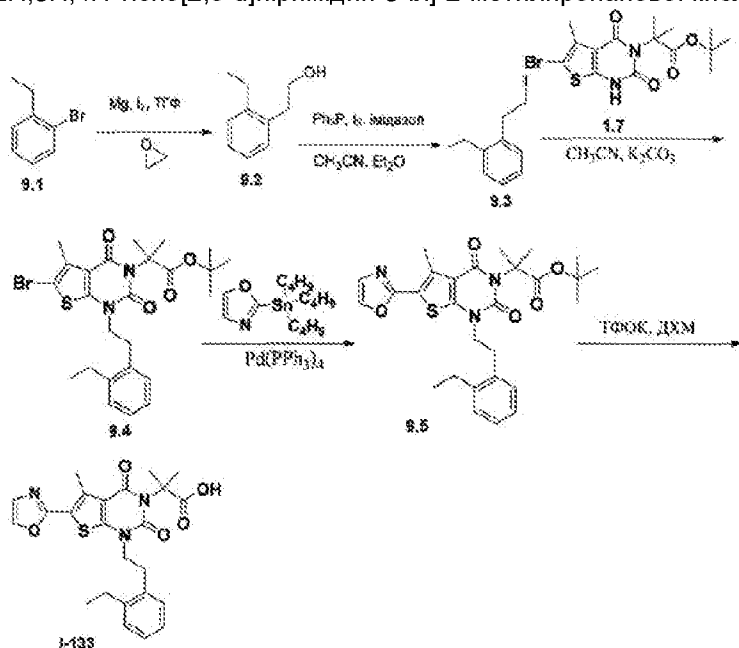


Синтез сполуки 8.1. У 8 мл герметичну пробірку поміщали 1H-1,2,4-тріазол (100 мг, 1,45 ммоль, 8,19 екв.), 3.1 (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 екв.), піридин-2-карбонову кислоту (70 мг, 0,57 ммоль, 3,22 екв.), CuSO₄ (5 мл), N,N-диметилформамід (100 мг, 1,37 ммоль, 7,74 екв.) і Cs₂CO₃ (70 мг, 3,22 екв.). Реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням протягом 30 хвилин при температурі 170 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл NH₄Cl (нас.).

Отриманий розчин екстрагували 2x20 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 30 мг (31 %) 8.1 у вигляді білої твердої речовини.

- 5 Синтез сполуки I-157. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 8.1 (57 мг, 0,10 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (10 мл) і трифтороцтову кислоту (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 30 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (50:1). Неочищений продукт (60 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах
- 10 (Waters): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм 5 мкм; мобільна фаза: вода (50 мМ NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 5,0 % CH₃CN до 50,0 % за 10 хвилин; до 95,0 % за 2 хвилини і знову до 5,0 % за 2 хвилини); детектор: УФ 254/220 нм. Очищення приводило до одержання 9,9 мг (19 %) сполуки I-157 у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): 1,06 (m, 6H), 1,82 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 8,25 (s, 1H), 8,86 (s, 1H). МС (ІЗР): 498 m/z (M+H)⁺.
- 15

Приклад 9: Синтез 2-[1-[2-(2-етилфеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-133).



- Синтез сполуки 9.2. У 250 мл колбу з круглим дном в захисній атмосфері N₂ поміщали тетрагідрофуран (100 мл), Mg (1,0 г, 41,67 ммоль, 2,14 екв.) та I₂ (0,010 г). Потім по краплях додавали розчин 1-бром-2-етилбензолу (3,6 г, 19,45 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (15 мл). Отриману суміш нагрівали до температури зворотної конденсації протягом 1 години. Потім її охолоджували до температури 0 °С і додавали оксиран (50 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакцію гасили шляхом
- 20 додавання 20 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 1,83 г (63 %) 2-(2-етилфеніл)етан-1-олу у вигляді безбарвної маслянистої рідини.
- 25

- Синтез сполуки 9.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали диетиловий ефір (10 мл), CH₃CN (5 мл) і 2-(2-етилфеніл)етан-1-ол (900 мг, 5,99 ммоль, 1,00 екв.). Потім додавали імідазол (570 мг, 8,38 ммоль, 1,40 екв.), PPh₃ (2,20 г, 8,39 ммоль, 1,40 екв.) і I₂ (1,98 г, 7,80 ммоль, 1,30 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл насиченого розчину Na₂SO₃. Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 1,16 г (74 %) 1-етил-2-(2-йодетил)бензолу у вигляді безбарвної маслянистої рідини.
- 30
- 35

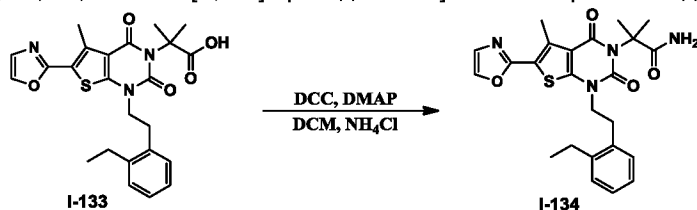
- Синтез сполуки 9.4. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 9.3 (200 мг, 0,50 ммоль, 1,00 екв.), карбонат калію (205 мг, 1,48 ммоль, 2,99 екв.), ацетонітрил (20 мл) і 1-етил-2-(2-йодетил)бензол (258 мг, 0,99 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин нагрівали до температури
- 40

зворотної конденсації протягом ночі на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:50). Очищення приводило до одержання 220 мг (83 %) сполуки 9.4 у вигляді білої твердої речовини.

5 Синтез сполуки 9.5. У 50 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 9.4 (220 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.), толуол (20 мл), 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазол (280 мг, 0,78 ммоль, 1,90 екв.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (67 мг, 0,06 ммоль, 0,14 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 110 °C на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:25). Очищення приводило до одержання 180 мг (84 %) 9.5 у вигляді білої твердої речовини.

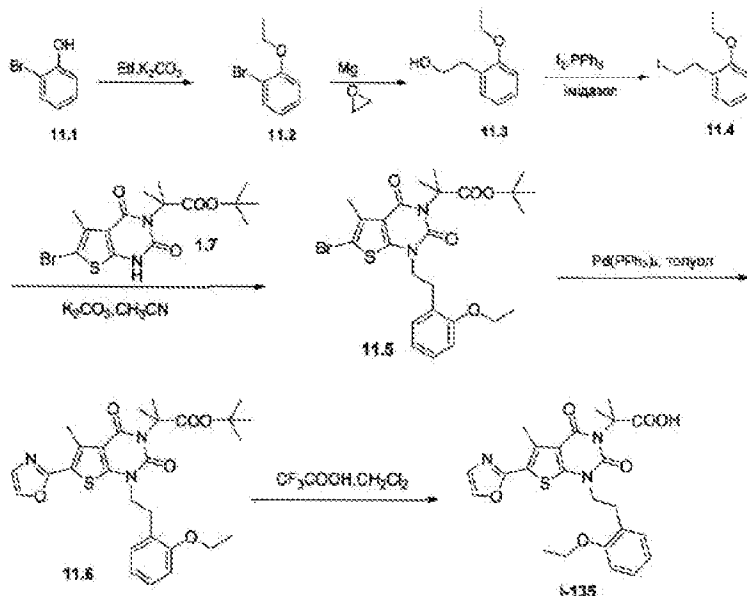
10 Синтез сполуки I - 133. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали сполуку 9.5 (180 мг, 0,34 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (10 мл) і трифтороцтову кислоту (3 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 130 мг (81 %) сполуки I-133 у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,19 (t, J = 7,5, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,50 (q, J = 1,8, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,03 (t, J = 7,8, 2H), 4,04 (t, J = 7,8, 2H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H). МС (ІЕР): m/z 468 (M+H)⁺, 509 (M+CH₃CN)⁺.

20 Приклад 10: Синтез 2-[1-[2-(2-етилфеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-134).



25 Сполуки I-134 отримували з I-133 аналогічно з'єднанню I-121 (Приклад 4). Виділяли 37,4 мг (42 %) сполуки I-134 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 467 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 1,20 (t, J = 7,8 Гц, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,67-2,74 (m, 5H), 3,01 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,00 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,14-7,20 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

Приклад 11: Синтез 2-[1-[2-(2-етоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-135).



30 Синтез сполуки 11.2. У 500 мл колбу з круглим дном поміщали CH₃COCH₃ (200 мл), 2-бромфенол (10,38 г, 60,00 ммоль, 1,00 екв.), йодетан (28,08 г, 180,04 ммоль, 3,00 екв.) і карбонат калію (33,12 г, 239,64 ммоль, 3,99 екв.). Отриманий розчин нагрівали до температури зворотної конденсації на масляній бані. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші

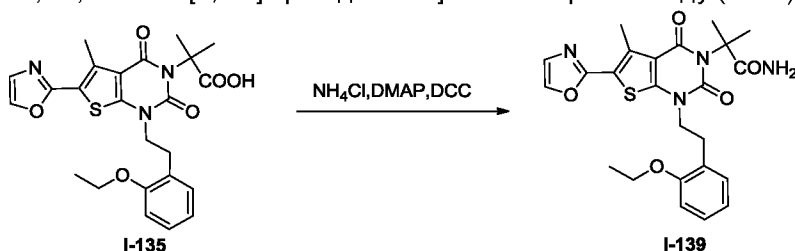
етилацетат/петролейний ефір (1:100). Очищення приводило до одержання 11,48 г (95 %) 1-бром-2-етоксибензолу у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 11.3. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали Mg (1,0 г, 41,67 ммоль, 2,09 екв.) і I₂ (10 мг). Потім по краплях додавали розчин 1-бром-2-етоксибензолу (4,0 г, 19,89 ммоль, 1,00 екв.) в 25 мл ТГФ і отриману суміш нагрівали до температури зворотної конденсації протягом 0,5 години. Після завершення реакції отриману суміш охолоджували до температури 0 °С, а потім за один раз додавали оксиран (50 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл NH₄Cl (водн.) і екстрагували 3x50 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 2,14 г (65 %) 2-(2-етоксифеніл)етан-1-олу у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 11.4. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (20 мл) і 2-(2-етоксифеніл)етан-1-ол (1,33 г, 8,00 ммоль, 1,00 екв.). Розчин охолоджували до температури 0 °С на бані вода/лід. Потім додавали PPh₃ (2,72 г, 10,37 ммоль, 1,30 екв.), імідазол (707 мг, 10,40 ммоль, 1,30 екв.) і I₂ (2,44 г, 9,61 ммоль, 1,20 екв.). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл NaHSO₃ (водн.). Органічний шар відокремлювали і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (0:100). Очищення приводило до одержання 1,34 г (61 %) 1-етокси-2-(2-йодетил)бензолу у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

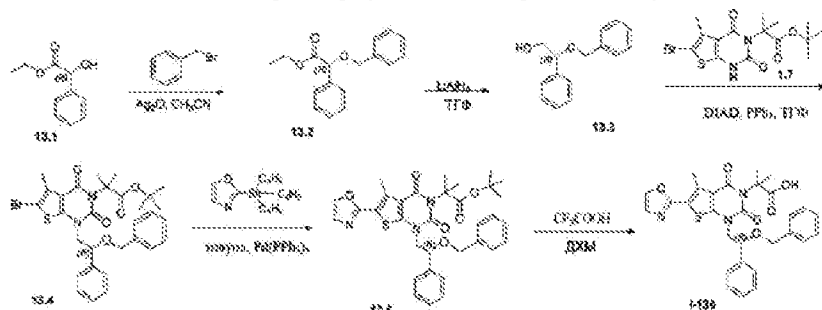
Синтез сполуки I-135. Сполуку I-135 отримували з 11.4 і 1.7 аналогічно до Прикладу 9. Виділяли білу тверду речовину із загальним виходом за дві стадії 50 %. МС (ІЕР): m/z 484 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 1,37 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,00 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,05 (m, 4H), 6,84 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,38 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 0,6 Гц, 1H).

Приклад 12: Синтез 2-[1-[2-(2-етоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-139).



Сполуку I-139 отримували із сполуки I-135 аналогічно до Прикладу 10. Виділяли білу тверду речовину з 67 % виходом. МС (ІЕР): m/z 505 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 1,41 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 2,98 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,05 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,86 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

Приклад 13: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(бензилокси)-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-136).



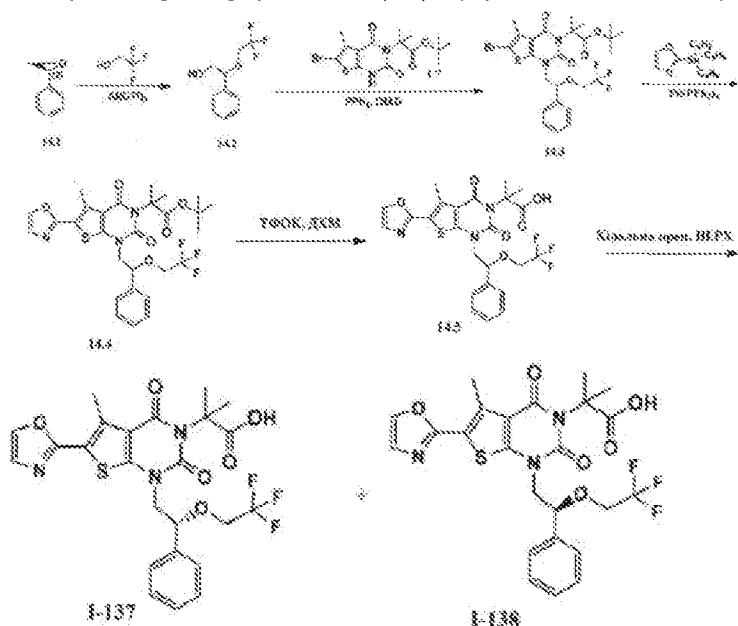
Синтез сполуки 13.2. У 500 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 13.1 (5,2 г, 28,86 ммоль, 1,00 екв.) в CH₃CN (250 мл), (бромметил)бензол (14,7 г, 85,95 ммоль, 2,98 екв.), Ag₂O (10 г, 43,29 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 40 °С на масляній бані. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 6,38 г (маса неочищеної речовини) 13.2 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 13.3. У 500 мл колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (200 мл) і 13.2 (6,38 г, 23,60 ммоль, 1,00 екв.). Потім повільно додавали LiAlH_4 (898 мг, 23,66 ммоль, 1,00 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі 0 °С на бані лід/сіль. Потім реакцію гасили шляхом додавання 2 мл NH_4Cl (водн.). Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 1,80 г (33 %) 13.3 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 13.4. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали тетрагідрофуран (10 мл), проміжну сполуку 1.7 (175 мг, 0,43 ммоль, 1,00 екв.), DIAD (133 мг, 0,66 ммоль, 1,52 екв.), PPh_3 (173 мг, 0,66 ммоль, 1,52 екв.) і 13.3 (150 мг, 0,66 ммоль, 1,51 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 0,422 г (маса неочищеної речовини) сполуки 13.4 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-136. Сполуку I-136 отримували з 13.4 і 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазолу аналогічно Прикладу 9. Виділяли білу тверду речовину з 24 % виходом за дві стадії. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 1,64 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,18 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,46 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,80 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 7,18 (t, J = 3,0 Гц, 3H), 7,42 (m, 6H), 8,24 (d, J = 0,6 Гц, 1H).

Приклад 14: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[2-феніл-2-(2,2,2-трифторетоксі)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-137) і Приклад 15: (S)-2-метил-2-(5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-(2-феніл-2-(2,2,2-трифторетоксі)етил)-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)пропанова кислота (I-138).



Синтез сполуки 14.2. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали (2S)-2-фенілоксиран (1 г, 8,32 ммоль, 1,00 екв.), 2,2,2-трифторетан-1-ол (5 мл) і біс[(трифторметан)сульфонилокси]алюманилтрифторметансульфонат (197 мг, 0,42 ммоль, 0,05 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 410 мг (22 %) 2-феніл-2-(2,2,2-трифторетоксі)етан-1-олу у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 14.3. У 25 мл колбу з круглим дном, таким що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали розчин 1.7 (300 мг, 0,74 ммоль, 1,00 екв.), PPh_3 (390 мг, 1,49 ммоль, 2,00 екв.), 2-феніл-2-(2,2,2-трифторетоксі)етан-1-ол (310 мг, 1,41 ммоль, 1,89 екв.), DIAD (300 мг, 1,48 ммоль, 1,99 екв.) в тетрагідрофурані (10 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 260 мг (58 %) 14.3 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 14.4. У 50 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали розчин 14.3 (260 мг, 0,43 ммоль, 1,00 екв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (74 мг,

0,06 ммоль, 0,14 екв.) і 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазолу (231 мг, 0,65 ммоль, 1,43 екв.) в толуолі (10 мл). Розчин перемішували протягом ночі при температурі 110 °С на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 150 мг (59 %) 14.4 у вигляді білої твердої речовини.

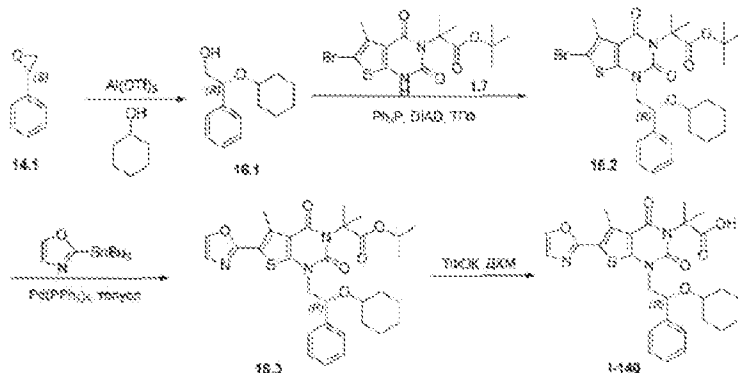
Синтез сполуки 14.5. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 14.4 (150 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (10 мл) і трифтороцтову кислоту (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:1). Очищення приводило до одержання 70 мг (52 %) 14.5 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполук I-137 і I-138. Енантіомери продукту, отриманого на попередній стадії (64 мг), очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 15,0 % етанолу протягом 25 хвилин); детектор: 220/254 нм. Отримували 6,8 мг сполуки I-137 (білувата тверда речовина) і 20 мг сполуки I-138 (білувата тверда речовина).

Дані аналізу сполуки I-137: МС (ІЕР): m/z 538 ($M+H$)⁺, 579 ($M+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,82 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 10,8, 6,9, 1H), 4,23 (dd, J = 11,1, 2,7, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

Дані аналізу сполуки I-138: МС (ІЕР) m/z 538 ($M+H$)⁺, 560 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,82 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 10,8, 6,9, 1H), 4,23 (dd, J = 11,1, 2,7, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

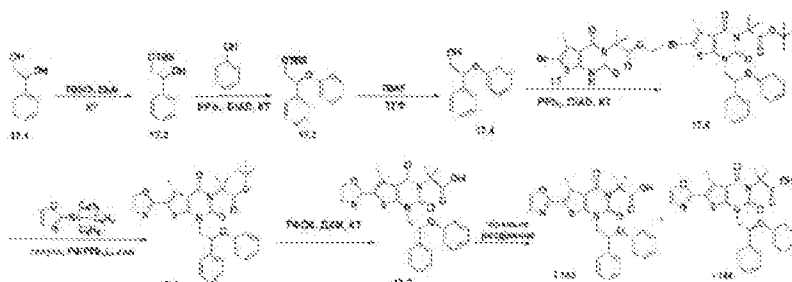
Приклад 16: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(циклогексилокси)-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-140).



Синтез сполуки 16.1. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали Al(OTf)₃ (237 мг, 0,50 ммоль, 0,05 екв.), циклогексанол (7 мл). Після цього по краплях додавали (2S)-2-фенілоксиран (1,2 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.) при перемішуванні. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали водою. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:50). Це приводило до одержання 1 г (45 %) (2R)-2-(циклогексилокси)-2-фенілетан-1-олу у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки I-140. Сполуки I-140 отримували з 16.1 і 1.7 аналогічно до способу отримання 14.5. Виділяли білу напівтверду речовину з 16 % виходом за сполукою 1.7. МС (ІЕР): m/z 538 ($M+H$)⁺, 579 ($M+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,17-1,61 (m, 10H), 1,84 (d, J = 6,8, 6H), 2,86 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 4,97-5,00 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,33-7,50 (m, 5H), 8,00 (s, 1H).

Приклад 17: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[(2S)-2-фенокси-2-фенілетил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-143) і Приклад 18: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[(2S)-2-фенокси-2-фенілетил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-144).



Синтез сполуки 17.2. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали розчин 1-фенілетан-1,2-діолу (10 г, 72,38 ммоль, 1,00 екв.), TBSCl (22 г, 145,97 ммоль, 2,00 екв.) триетиламіну (14,7 г, 145,27 ммоль, 2,00 екв.) в тетрагідрофурані (100 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Наступного дня його розбавляли 150 мл H₂O і суміш екстрагували 3x80 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1/10). Очищення приводило до одержання 17 г (93 %) 2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-1-фенілетан-1-олу у вигляді білої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 17.3. У 100 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 17.2 (20 мг, 0,08 ммоль, 1,00 екв.), фенол (15 мг, 0,16 ммоль, 2,00 екв.), тетрагідрофуран (3 мл), DIAD (32 мг, 0,16 ммоль, 2,00 екв.) і PPh₃ (41 мг, 0,16 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Це призводило до одержання 15 мг (58 %) трет-бутилдиметил(2-фенокси-2-фенілетокси)силану у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 17.4. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 17.3 (1,16 г, 3,53 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (10 мл). Потім додавали TBAF (1,8 г, 6,88 ммоль, 2,00 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 30 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x20 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили та концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням ПЕ/ЕА (10/1). Очищення приводило до одержання 480 мг (63 %) 17.4 у вигляді білої твердої речовини.

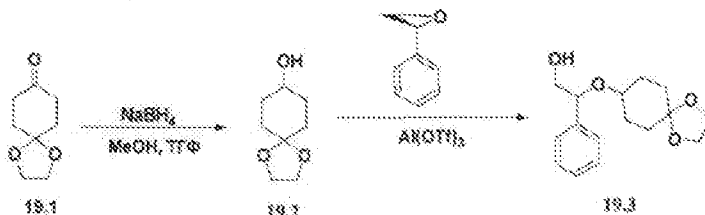
Синтез сполуки 17.7. Сполуку 17.7 отримували з 17.4 і 1.7 аналогічно сполуки 14.5. Виділяли неочищений продукт з 32 % виходом за три стадії.

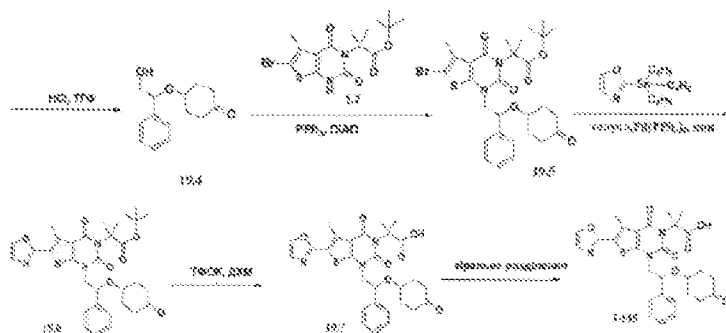
Синтез сполуки I-143 і I-144. Неочищений продукт (110 мг) очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТФОК) і етанол (витримували при 15,0 % етанолу протягом 5 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Зазначене очищення приводило до одержання 6,6 мг (9 %) сполуки I-143 у вигляді білої твердої речовини і 15,9 мг (21 %) сполуки I-144 у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу сполуки І-143: МС (ІЕР): m/z 532 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): 1,79 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 5,71 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 7,12 (t, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,01 (s, 1H).

Дані аналізу сполуки І-144: МС (ІЕР): m/z 532 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): 1,79 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 5,71 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 7,12 (t, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,01 (s, 1H).

Приклад 19: Синтез (R)-2-метил-2-(5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-(2-((4-оксоциклогексил)окси)-2-фенілетил)-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)пропанової кислоти (I-145).





Синтез сполуки 19.2. У 500 мл з 3-горлами колбу з круглим дном поміщали 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-он (20 г, 128,06 ммоль, 1,00 екв.), метанол (250 мл) і NaBH_4 (7,3 г, 198,23 ммоль, 1,55 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 150 мл NH_4Cl (нас., водн.). Отриманий розчин екстрагували 2х300 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 19,6 г (97 %) 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-олу у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

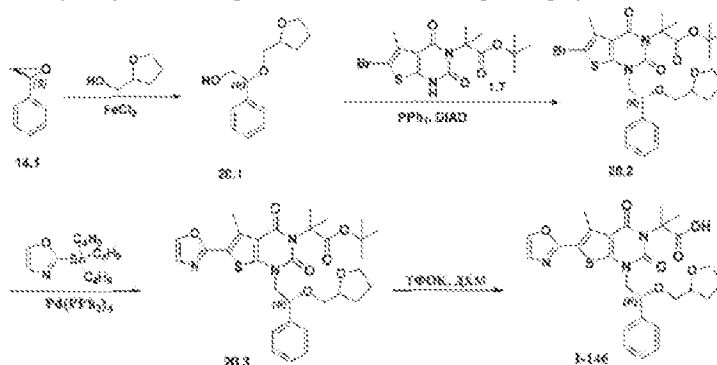
Синтез сполуки 19.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол (10 г, 63,21 ммоль, 3,80 екв.), (2S)-2-фенілоксиран (2 г, 16,65 ммоль, 1,00 екв.) і $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (197 мг, 0,42 ммоль, 0,02 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 2,7 г (маса неочищеної речовини) 19.3 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 19.4. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 19.3 (2,7 г, 9,70 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (15 мл) і хлороводень (18 %) (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 70 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 30 мл карбонату натрію (водн.). Отриманий розчин екстрагували 2х50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 1,6 г (70 %) 19.4 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 19.7. Сполуку 19.7 отримували з 19.4 і 1.7 аналогічно сполуки 14.5. Виділяли світло-жовту тверду речовину з 21 % виходом за три стадії.

Синтез сполуки I-145. Неочищений продукт (58 мг) очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 25,0 % етанолу протягом 25 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 20,1 мг білого твердого продукту. МС (IEP): m/z 552 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,25 (m, 1H), 1,55 (m, 7H), 1,82 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,33-7,51 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

Приклад 20: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-(оксолан-2-ілметокси)-2-фенілетил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-146).

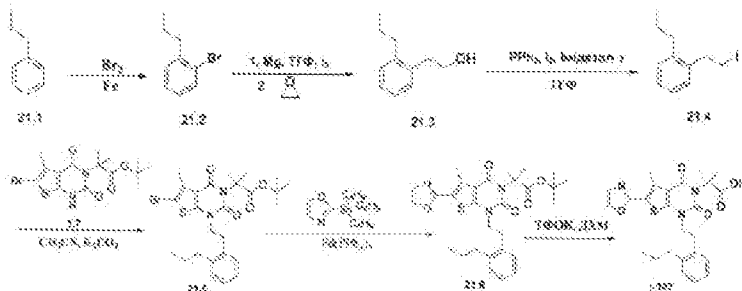


Синтез сполуки 20.1. У 50 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в захисній атмосфері азоту, поміщали (2R)-2-фенілоксиран (1 г, 8,32 ммоль, 1,00 екв.), оксолан-2-ілметанол (5 мл) і FeCl_3 (68 мг, 0,42 ммоль, 0,05 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл води.

Отриманий розчин екстрагували 3x10 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1/10). Очищення приводило до одержання 360 мг (19 %) 20.1 у вигляді білої маслянистої рідини.

5 Синтез сполуки I-146. Сполуку I-146 отримували з 20.1 і 1.7 аналогічно сполуки 14.5. МС (ІЕР): m/z 562 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,99 (s, 1H), 7,48-7,29 (m, 6H), 4,93-4,92 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,59-3,41 (m, 1H), 3,32-3,13 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,68-1,47 (m, 1H).

10 Приклад 21: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[2-(2-пропілфеніл)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-147).



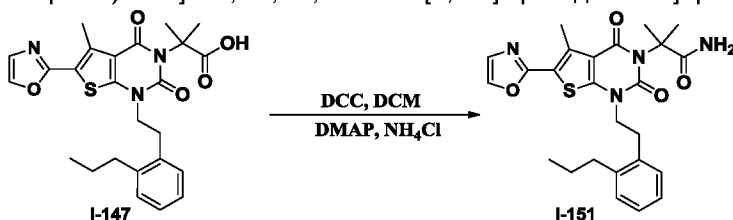
Синтез сполуки 21.2. У 250 мл колбу з круглим дном поміщали пропілбензолу (20 г, 166,40 ммоль, 1,00 екв.) і Fe (10 г, 178,57 ммоль, 1,07 екв.). Після цього по краплях додавали Br₂ (26,6 г, 166,45 ммоль, 1,00 екв.) при перемішуванні. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 100 мл NaHSO₃ (водн.). Суміш екстрагували 3x100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищення приводило до одержання 29,4 г (маса неочищеної речовини) 1-бром-2-пропілбензолу у вигляді жовтої маслянистої рідини.

20 Синтез сполуки 21.3. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що витримується в атмосфері азоту, поміщали I₂ (10 мг, 0,04 ммоль) і Mg (500 мг, 20,83 ммоль, 2,07 екв.). Потім в колбу по краплях додавали 1-бром-2-пропілбензолу (2,0 г, 10,05 ммоль, 1,00 екв.), розчинений у тетрагідрофурані (50 мл), і суміш нагрівали до температури зворотної конденсації. Після завершення реакції отриману суміш охолоджували до температури 0 °C, а потім за один раз додавали оксиран (50 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 5 мл NH₄Cl (водн.). Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 0,24 г (15 %) 2-(2-пропілфеніл)етан-1-олу у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

30 Синтез сполуки 21.4. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 2-(2-пропілфеніл)етан-1-ол (240 мг, 1,46 ммоль, 1,00 екв.), PPh₃ (498 мг, 1,90 ммоль, 1,30 екв.), I₂ (446 мг), імідазол (129 мг) і дихлорметан (20 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 16 годин при температурі 30 °C. Потім реакцію гасили шляхом додавання 100 мл NaHSO₃ (водн.). Отриманий розчин екстрагували 2x50 мл дихлорметану, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:100). Очищення приводило до одержання 200 мг (50 %) 1-(2-йодетил)-2-пропілбензолу у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

40 Синтез Сполуку I-147. Сполуку I-147 отримували з 21.4 і 1.7 аналогічно Прикладу 9. Виділяли білу тверду речовину з 45 % виходом за три стадії. МС (ІЕР): m/z 538 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): 1,30 (t, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,95 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,8 (s, 3H), 3,13 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 7,10-7,15 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).

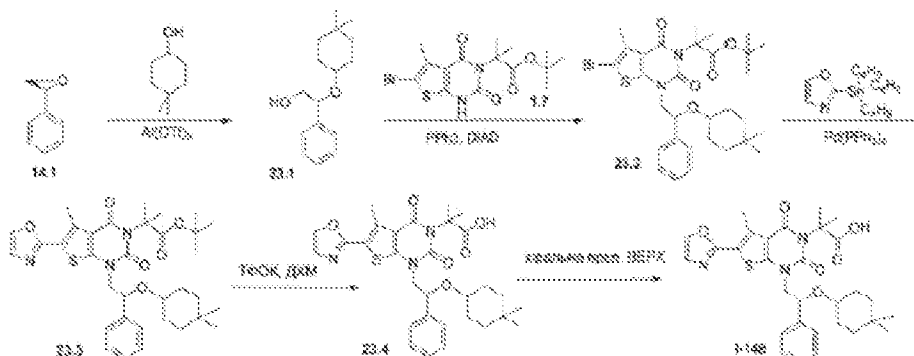
Приклад 22. Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[2-(2-пропілфеніл)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанаміду (I-151).



45 Сполуку I-151 отримували аналогічно сполуки I-121 (Приклад 4). Виділяли білу тверду речовину з 11 % виходом. МС (ІЕР): m/z 464 ($M-NH_2$)⁺. ¹H (CD₃OD, 400 МГц): 1,05 (t, 3H), 1,65 (m,

2H), 1,83 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,11 (t, 3H), 4,11 (t, 2H), 7,19 (ArH, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

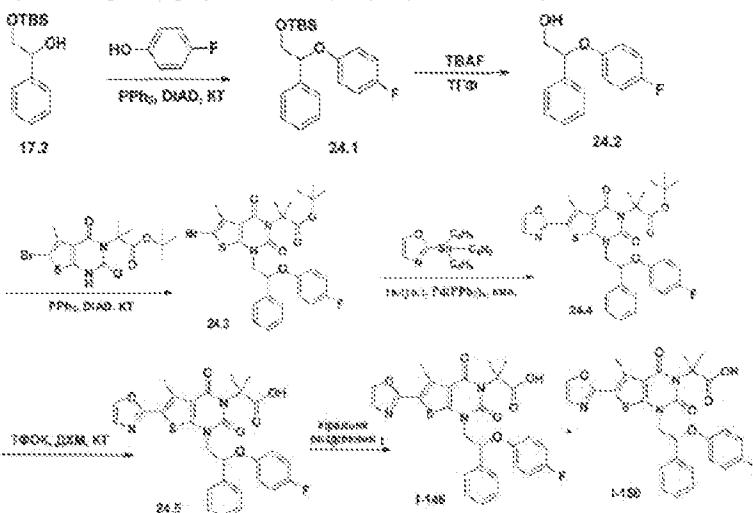
Приклад 23. Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4,4-диметилциклогексил)окси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-148).



Синтез сполуки 23.4. Сполуку 23.4 отримували аналогічно способу отримання сполуки 14.5 шляхом заміни 2,2,2-трифторетан-1-олу на 4,4-диметилциклогексанол. Виділяли білу тверду речовину з 34 % виходом по сполуці 1.7.

Очищення сполуки I-148. Неочищені сполуки 23.4 очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТФОК) і етанол (0,1 % ТФОК) (витримували при 5,0 % етанолу (0,1 % ТФОК) протягом 8 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Очищення приводило до одержання 73 мг (36,5 %) сполуки I-148 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 566 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): 0,62 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 1,02 (m, 3H), 1,24 (m, 1H), 1,51 (m, 4H), 1,81 (d, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 8,01 (s, 1H).

Приклад 24: Синтез (R)-2-(1-(2-(4-фторфенокси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-149) і Приклад 25: Синтез (S)-2-(1-(2-(4-фторфенокси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-150).



Синтез сполуки 24.2. 2-(4-фторфенокси)-2-фенілетан-1-ол (24.2) отримували аналогічно способу отримання 17.4 шляхом заміни фенолу на 4-фторфенол. Виділяли безбарвну маслянисту рідину приблизно з 31 % виходом (маса неочищеної речовини).

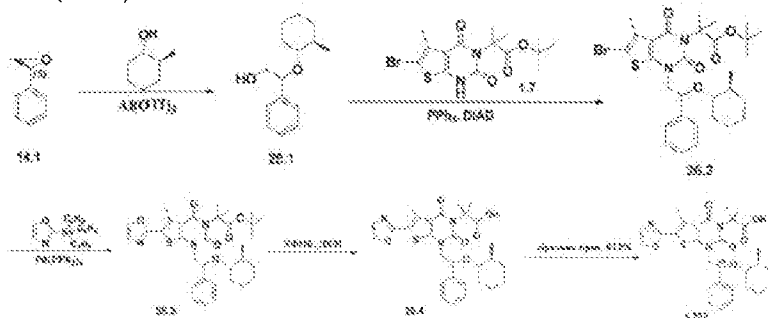
Синтез сполуки 24.5. Сполуку 24.5 отримували аналогічно сполуки 14.5. Виділяли білу тверду речовину з 28 % виходом по сполуці 1.7.

Очищення сполуки I-149 і сполуки I-150. Енантіомери сполуки 24.5 (140 мг) поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТФОК) і етанол (витримували при 15,0 % етанолу протягом 30 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 48,1 мг білого твердого продукту.

Дані аналізу сполуки I-149: МС (ІЕР): m/z 550 ($M+H$)⁺, 591 ($M+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): 1,79 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 4,20 (dd, $J = 14,7, 8,7$, 1H), 4,36 (dd, $J = 14,7, 3,9$, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,77-6,89 (m, 4H), 7,29-7,53 (m, 6H), 7,99 (s, 1H).

Дані аналізу сполуки I-150: МС (ІЕР) m/z 550 ($M+H$)⁺, 591 ($M+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,79 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 4,20 (dd, $J = 14,7, 8,7$, 1H), 4,36 (dd, $J = 14,7, 3,9$, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,77-6,89 (m, 4H), 7,29-7,53 (m, 6H), 7,99 (s, 1H).

Приклад 26: Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-[[[(1S,2S)-2-метилциклогексил]окси]-2-фенілетил]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-152).

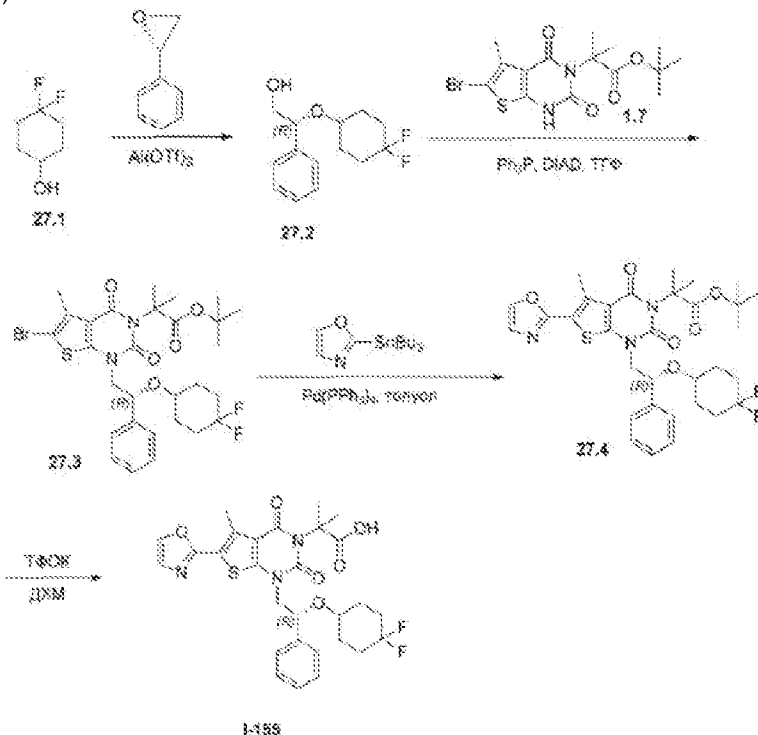


Синтез сполуки 26.1. Сполуку 26.1 отримували аналогічно сполуки 14.2 шляхом заміни 2,2,2-трифторетан-1-олу на метилциклогексан-1-ол. Виділяли безбарвну рідину з 18 % виходом.

Синтез сполуки 26.4. Сполуку 26.4 отримували аналогічно сполуки 14.5. Виділяли білу тверду речовину з приблизно 34 % виходом по сполуці 1.7.

Очищення сполуки I-152. Енантіомери 26.4 (110 мг) поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,2 % TEA) і етанол (0,2 % TEA) (витримували при 2,0 % етанолу (0,2 % TEA) протягом 20 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Очищення приводило до одержання 58,7 мг (53 %) сполуки I-152 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 552 ($M+H$)⁺, 615 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,76 (d, $J = 6,3$, 2H), 0,86 (d, $J = 6,6$, 2H), 1,07 (m, 2H), 1,50 (m, 5H), 1,81 (s, 6H), 2,00 (d, $J = 14,1$, 1H), 2,80 (m, 4H), 3,91 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 7,29-7,49 (m, 6H), 8,00 (s, 1H).

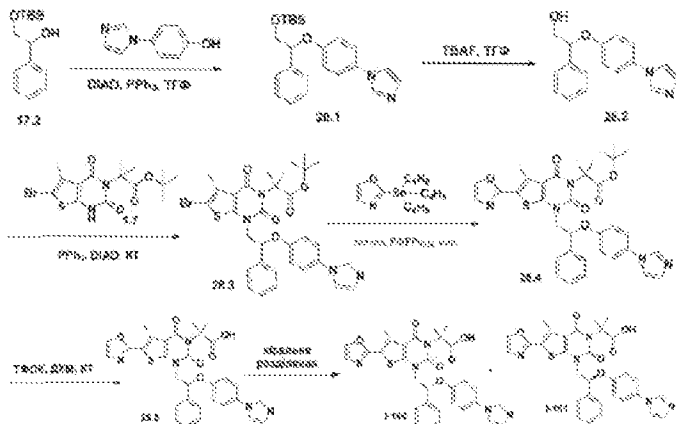
Приклад 27: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4,4-дифторциклогексил)окси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-155).



Синтез сполуки 27.2. Сполуку 27.2 отримували аналогічно сполуки 14.2 шляхом заміни 2,2,2-трифторетан-1-олу на 4,4-діфторциклогексан-1-ол. Виділяли жовту маслянисту рідину з 18 % виходом.

Синтез Сполуку I-155. Сполуку I-155 отримували аналогічно сполуки 14.5. Виділяли безбарвну маслянисту рідину із загальним 2 % виходом по сполуці 1.7. МС (ІЕР): m/z 574 ($M+H$)⁺, 596 ($M+Na$)⁺, 637 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN): δ 1,54-1,74 (m, 8H), 1,77 (d, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,37-7,52 (m, 5H), 7,90 (s, 1H).

Приклад 28: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[4-(1H-імідазол-1-іл)фенокси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-160) і Приклад 29: Синтез 2-[1-[(2S)-2-[4-(1H-імідазол-1-іл)фенокси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-161).



Синтез сполуки 28.2. 2-[4-(1H-імідазол-1-іл) фенокси]-2-фенілетан-1-ол (28.2) отримували аналогічно сполуки 17.4 шляхом заміни фенолу на 4-(1H-імідазол-1-іл)фенол. Виділяли білу тверду речовину з 25 % виходом по сполуці 17.2.

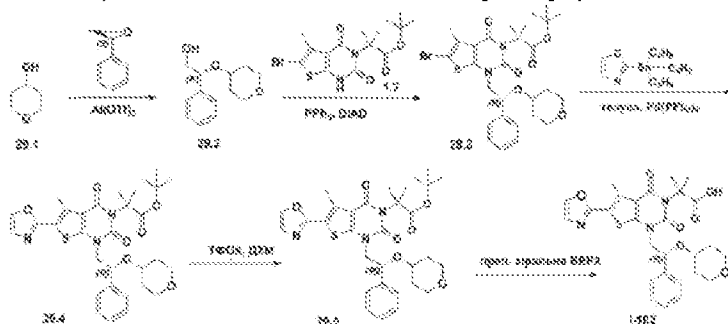
Синтез сполуки 28.5. Сполуку 28.5 отримували аналогічно сполуки 14.5 шляхом заміни 14.2 на 28.2. Виділяли білу тверду речовину приблизно з 32 % виходом по сполуці 1.7.

Очищення сполук I-160 і I-161. Енантіомери 28.5 (148 мг, 0,25 ммоль) поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТФОК) і етанол (0,1 % ТФОК) (витримували при 30 % етанолу протягом 70 хвилин); детектор: 220/254 нм. Фракцію з часом утримування 49,5 хвилини збирали і концентрували у вакуумі з одержанням 0,019 г (26 %) I-160 у вигляді білої твердої речовини. Фракцію з часом утримування 42,0 хвилини збирали і концентрували у вакуумі з одержанням 0,023 г I-161 у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу сполуки I-160: МС (ІЕР): m/z 598 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 1,76 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,80 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,44 (m, 8H), 7,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Дані аналізу сполуки I-161: МС (ІЕР): m/z 598 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 1,76 (d, J = 1,8 Гц, 6H), 2,74 (s, 3H), 4,26 (dd, J = 9,0 Гц, 15,0 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 3,9 Гц, 14,7 Гц, 1H), 5,81 (dd, J = 3,6 Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,27-7,52 (m, 8H), 7,68 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,97 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 9,18 (s, 1H).

Приклад 29: Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-ілокси)-2-фенілетил]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-162).

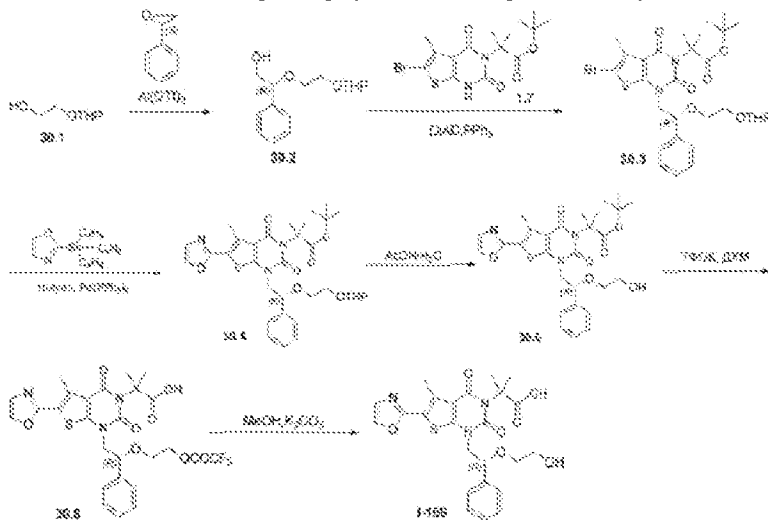


Синтез сполуки 29.2. (2R)-2-(оксан-4-ілокси)-2-фенілетан-1-ол (29.2) отримували аналогічно сполуки 14.2 шляхом заміни 2,2,2-трифторетан-1-олу на оксан-4-ол. Виділяли безбарвну маслянисту рідину з 21 % виходом.

5 Синтез сполуки 29.5. Сполуки 29.5 отримували аналогічно сполуки 14.5 шляхом заміни 14.2 на 29.2. Виділяли білу тверду речовину з 80 % виходом по сполуці 1.7.

Очищення Сполуки I-162. Сполуку 29.5 (150 мг, 0,28 ммоль, 1,00 екв.) повторно очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТФОК) і етанол (з 0,1 % ТФОК; витримували при 30 % етанолу протягом 13 хвилин); детектор: 220/254 нм. Збирали фракцію з часом утримування 8,5 хвилини. З цієї фракції отримували 0,050 г I-162 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 540 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 1,20 (m, 2H), 1,70 (m, 8H), 2,80 (s, 3H), 3,21-3,50 (m, 5H), 3,82 (s, 1H), 4,17 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,40 (m, 6H), 8,24 (s, 1H), 12,44 (s, 1H).

Приклад 30: 2-[1-((2R)-2-(2-гідроксіетокси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанова кислота (I-169).



Синтез сполуки 30.2. Сполуку 30.2 отримували з 2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етанолу аналогічно способу синтезу сполуки 14.2. Виділяли безбарвну маслянисту рідину з 5 % виходом.

20 Синтез сполуки 30.4. Сполуку 30.4 отримували аналогічно сполуки 14.4. Виділяли жовту тверду речовину із загальним 40 % виходом із сполук 30.2 і 1.7.

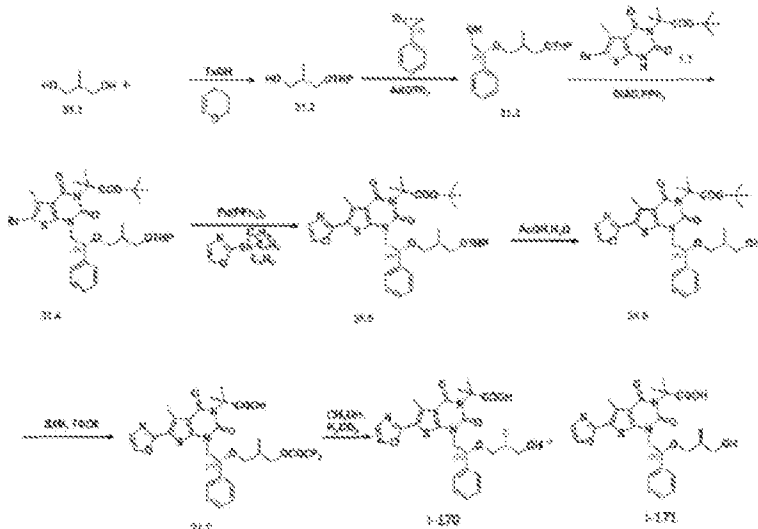
Синтез сполуки 30.5. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали 30.4 (150 мг, 0,27 ммоль, 1,00 екв.), АсОН (4 мл) і воду (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 35 °С на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням ПЕ/ЕА (2:1). Неочищений продукт (100 мг) очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: CHIRALPAK AD-H SFC, 5*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,2 % TEA) і етанол (0,2 % TEA) (витримували при 10 % етанолу (0,2 % TEA) протягом 17 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Збирали фракцію з часом утримування 12,9 хвилини. Концентрування призводило до одержання 25 мг (17 %) 30.5 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 30.6. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (5 мл), 30.5 (20 мг, 0,04 ммоль, 1,00 екв.) і CF_3COOH (1,5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Очищення приводило до одержання 0,020 г (маса неочищеної речовини) 30.6 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез Сполуки I-169. В 25 мл колбу з круглим дном поміщали метанол (5 мл), 30,6 (20 мг, 0,03 ммоль, 1,00 екв.) і карбонат калію (30 мг, 0,22 ммоль, 6,46 екв.). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (30 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм, 5 мкм; мобільна фаза: вода (50мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 5,0 % CH₃CN до 45,0 % за 10 хвилин, до 95,0 % за 2 хвилини і знову до 5,0 % за 2 хвилини); детектор: УФ 254/220 нм. Ця процедура призводила до отримання 0,013 г (77 %) сполуки I-169 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 500 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 1,80 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 3H), 3,59 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 4,03 (t, J = 8,8 Гц, 1H),

4,15 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H).

Приклад 31: Синтез 2-(1-((R)-2-((R)-3-гідрокси-2-метилпропокси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-170) і Приклад 32: Синтез 2-(1-((R)-2-((S)-3-гідрокси-2-метилпропокси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-171).



Синтез сполуки 31.2. У 50 мл з 3-горлами колбу з круглим дном поміщали 2-метилпропан-1,3-діол (20 г, 221,92 ммоль, 1,00 екв.) і 4-метилбензол-1-сульфокислоту (11 мг, 0,06 ммоль). Потім додавали 3,4-дигідро-2H-піран (5 г, 59,44 ммоль, 0,27 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 6,9 г (18 %) 2-метил-3-(оксан-3-ілокси) пропан-1-олу у вигляді світло-жовтої рідини.

Синтез сполуки 31.3. Сполуку 31.3 отримували з 31.2 аналогічно способу синтезу сполуки 14.2. Виділяли безбарвну маслянисту рідину з 5 % виходом.

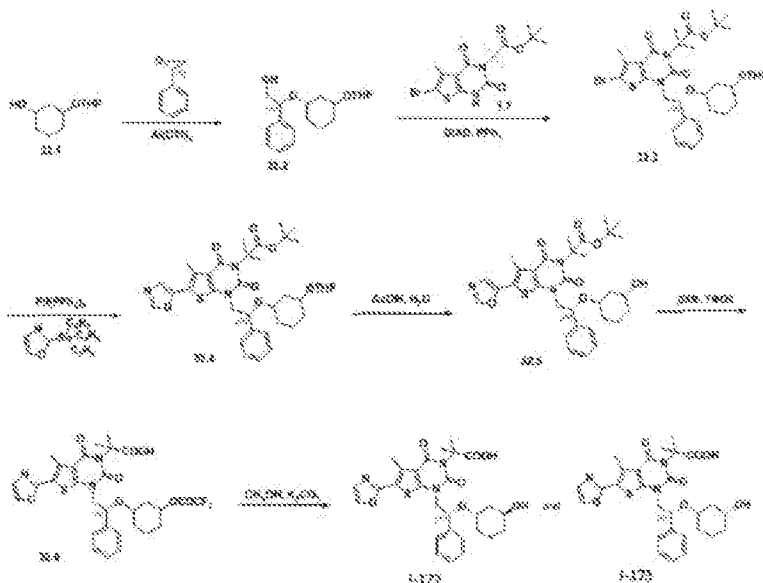
Синтез сполуки 31.7. Сполуку 31.7 отримували аналогічно сполуки 30.6. Виділяли безбарвну маслянисту рідину із загальним 30 % виходом із сполук 31.3 і 1.7.

[0001] Синтез сполук I-170 і I-171. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали метанол (5 мл), сполуку 31.7 (100 мг, 0,16 ммоль, 1,00 екв.) і метанпероксиат калію (50 мг, 0,36 ммоль, 2,24 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (100 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (50мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 10 % CH₃CN до 27 % за 2 хвилини, витримували при 27 % протягом 15 хвилин, до 95 % за 2 хвилини, знову до 10 % за 2 хвилини); детектор: УФ 254/220 нм. Очищення приводило до одержання 0,024 г (57 %) сполуки I-170 у вигляді білої твердої речовини (t_R = 10,28 хв) і 0,023 г (57 %) сполуки I-171 також у вигляді білої твердої речовини (t_R = 11,62 хв).

Дані аналізу сполуки I-170: МС (IEP): m/z 528 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 0,74-0,81 (m, 3H), 1,81 (m, 7H), 2,83 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,98 (s, 1H).

Дані аналізу сполуки I-171: МС (IEP): m/z 528 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 0,74-0,81 (m, 3H), 1,81 (m, 7H), 2,83 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,98 (s, 1H).

Приклад 32: Синтез 2-(1-((R)-2-(((1S,3S)-3-гідроксициклогексил)окси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-172) і Приклад 33: 2-(1-((R)-2-(((1S,3R)-3-гідроксициклогексил)окси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанова кислота (I-173).



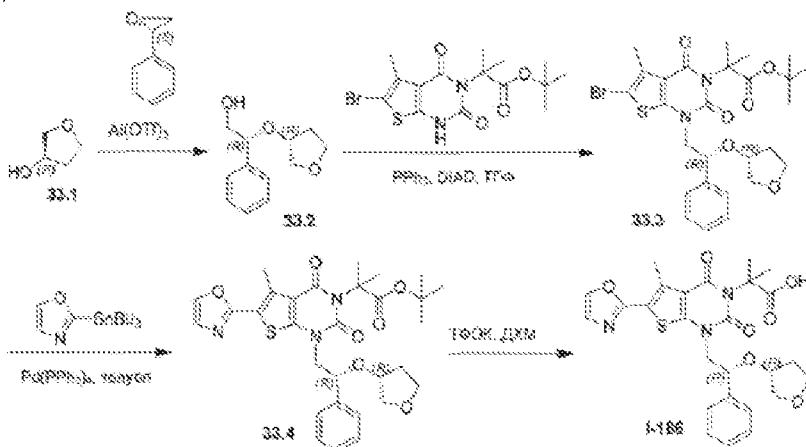
Синтез сполуки 32.6. Сполуку 32.6 отримували із сполук 32.1 і 1.7 аналогічно способу синтезу сполуки 30.6. Виділяли безбарвну маслянисту рідину із загальним 14 % виходом по сполуці 1.7 (1 % по сполуці 32.1).

5 Синтез сполук I-172 і I-173. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали метанол (5 мл), сполуку 32.6 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) і карбонат калію (80 мг, 0,58 ммоль, 3,76 екв.). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (100 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (50мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 17,0 % CH₃CN до 40 % за 10 хвилин, до 95,0 % за 2 хвилини і знову до 17,0 % за 2 хвилини); детектор: УФ 254, 220 нм. Очищення приводило до одержання 17,2 мг (42 %) сполуки I-172 у вигляді білої твердої речовини і 16,1 мг (40 %) сполуки I-173 також у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу сполуки I-172: МС (ІЕР): m/z 554 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 0,88 (m, 1H), 1,20 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 2,10 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 6,8, 14,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 15,2 Гц, 2H), 7,50 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,99 (d, J = 2,0 Гц, 1H).

Дані аналізу сполуки I-173: МС (ІЕР): m/z 554 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 1,20 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,82 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,47 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,33 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,99 (s, 1H).

Приклад 33: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-[(3R)-оксолан-3-ілокси]-2-фенілетил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-186).

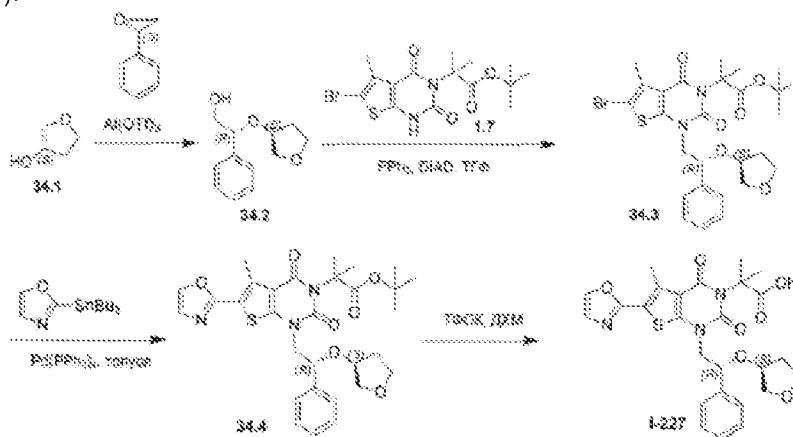


Синтез сполуки 33.4. Сполуку 33.4 отримували із сполуки 33.1 аналогічно способу синтезу сполуки 14.4. Виділяли білу тверду речовину із загальним 6 % виходом по сполуці 33.1.

Синтез Сполуки I-186. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (5 мл), сполуки 33.4 (120 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.) і трифтороцтову кислоту (1 мл). Розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (100:1).

Отриманий таким чином продукт (100 мг) повторно очищали шляхом препаративної флеш-ВЕРХ в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка: C18 з силікагелем; мобільна фаза: ацетонітрил: вода = 0:100 з градієнтом до ацетонітрил: вода = 100:0 за 25 хвилин; детектор: УФ 254 нм. Очищення приводило до одержання 72,7 мг (67 %) сполуки I-186 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 526 ($M+H$)⁺, 548 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,59-1,60 (m, 6H), δ 1,64-1,67 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,49-3,55 (m, 2H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,77-4,80 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 6H), 8,19 (s, 1H).

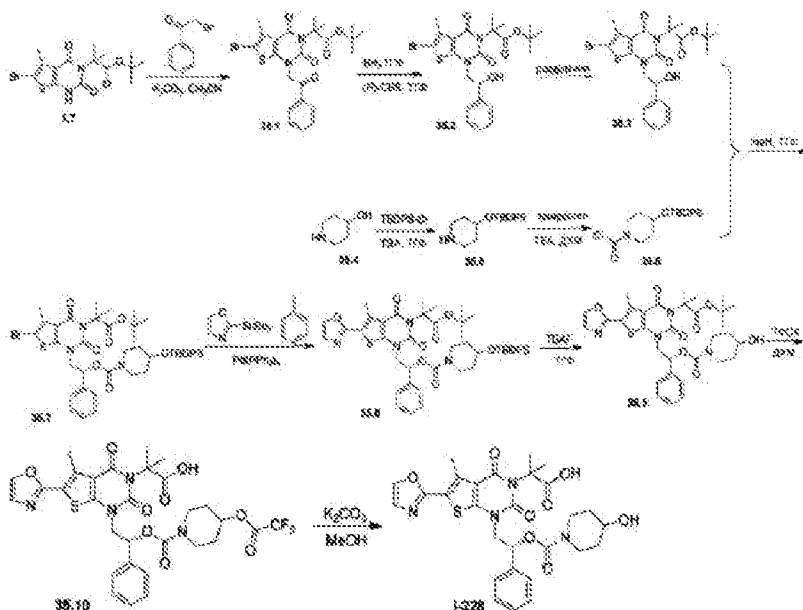
Приклад 34: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-[(3S)-оксолан-3-ілокси]-2-фенілетил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-227).



Синтез сполуки 34.4. Сполуку 34.4 синтезували аналогічно до способу синтезу сполуки 33.4. Виділяли білу тверду речовину із загальним 12 % виходом по сполуці 34.1.

Синтез сполуки I-227. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (5 мл), 34.4 (170 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.) і трифтороцтову кислоту (1 мл). Розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (100:1). Отриманий таким чином продукт (120 мг) повторно очищали шляхом препаративної флеш-ВЕРХ в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка: C18 з силікагелем; мобільна фаза: ацетонітрил: вода = 0:100 з градієнтом до ацетонітрил: вода = 100:0 за 29 хвилин; детектор: УФ 254 нм. Очищення приводило до одержання 53,3 мг (35 %) сполуки I-227 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 526 ($M+H$)⁺, 548 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,59-1,60 (m, 6H), 1,64-1,67 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 4H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 2H), 4,89-4,95 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,6, 2H), 7,51 (d, J = 7,2, 2H), 7,98 (s, 1H).

Приклад 35: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)карбонілокси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-228).



Синтез сполуки 35.5. У 250 мл колбу з круглим дном поміщали розчин піперидин-4-олу (4 г, 39,55 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (100 мл), ТЕА (12 г, 118,59 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутил (хлор) дифенілсилан (16 г, 58,21 ммоль, 1,47 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 1,1 г (8 %) 4-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси] піперидину у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 35.6. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 4-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси] піперидину (1,00 г, 2,95 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (20 мл), триетиламін (780 мг, 7,71 ммоль, 2,62 екв.), дитрихлорметилкарбонат (2,07 г, 6,98 ммоль, 2,37 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого його розбавляли 40 мл ДХМ і промивали 3x15 мл води і 2x20 мл хлориду натрію (нас.). Об'єднані органічні розчини сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:4). Очищення приводило до одержання 1,15 г (97 %) 35.6 у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 35.1. У розчин проміжної сполуки 1.7 (1,5 г, 3,72 ммоль, 1,00 екв.) в CH_3CN (20 мл) додавали карбонат калію (1,54 г, 11,14 ммоль, 3,00 екв.) і 2-бром-1-фенілетан-1-он (770 мг, 3,87 ммоль, 1,05 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x30 мл етилацетату і об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 2x40 мл хлориду натрію (нас.). Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 1,8 г (93 %) 35.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 35.2. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 35.1 (1,5 г, 2,88 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (15 мл) і (R)-CBS (239 мг, 0,86 ммоль, 0,30 екв.). Після цього по краплях додавали розчин ВНЗ-ТГФ (4 мл, 1,50 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл) при перемішуванні протягом 8 годин. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 15 мл NH_4Cl (нас.). Отриманий розчин екстрагували 3x20 мл етилацетату і об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 2x30 мл хлориду натрію (нас.). Суміш сушили і концентрували. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:15). Очищення приводило до одержання 1,4 г (93 %) 35.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 35.3. Енантіомери сполуки 35.2 (1,4 г, 2,67 ммоль, 1,00 екв.) поділяли шляхом препаративної SFC в наступних умовах: колонка: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: CO_2 (80 %), метанол (20 %); детектор: УФ 254 нм. Очищення приводило до одержання 0,98 г 35.3 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 35.7. У розчин 35.3 (300 мг, 0,57 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали гідрид натрію (69 мг, 1,73 ммоль, 3,00 екв., 60 %) при температурі 0 °С в атмосфері N_2 . Суміш перемішували протягом 30 хвилин, а потім додавали розчин 35.6 (238 мг, 0,59 ммоль, 1,50 екв.) в тетрагідрофурані (3 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x20 мл етилацетату і об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 2x20 мл хлориду натрію (нас.). Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:6). Очищення приводило до одержання 360 мг (71 %) 35.7 у вигляді білої твердої речовини.

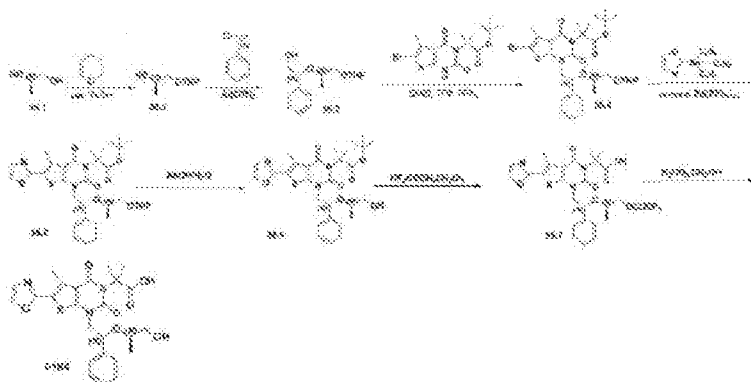
Синтез сполуки 35.8. У 25 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 35.7 (140 мг, 0,16 ммоль, 1,00 екв.), $Pd(PPh_3)_4$ (28 мг, 0,02 ммоль, 0,15 екв.), 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазол (85 мг, 0,24 ммоль, 1,51 екв.) і толуол (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 110 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:40). Очищення приводило до одержання 100 мг (72 %) 35.8 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 35.9. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (5 мл) і 35.8 (100 мг, 0,11 ммоль, 1,00 екв.). Після цього по частинах додавали TBAF (33 мг, 0,13 ммоль, 1,11 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 0,5 мл води. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 50 мг (69 %) 35.9 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 35.10. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (5 мл), 35.9 (50 мг, 0,08 ммоль, 1,00 екв.) і трифтороцтову кислоту (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (100:1). Очищення приводило до одержання 40 мг (маса неочищеної речовини) 35.10 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

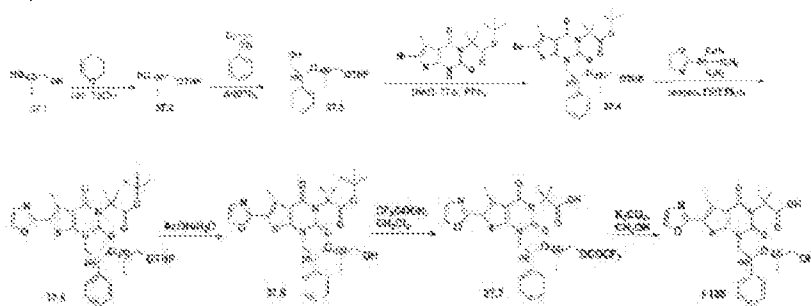
Синтез сполуки I-228. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали 35.10 (40 мг, 0,06 ммоль, 1,00 екв.), карбонат калію (21 мг, 0,15 ммоль, 2,58 екв.) і метанол (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Відфільтровували тверді речовини. Рівень кислотності pH фільтрату доводили до 6 за допомогою ТФОК. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (100:1). Очищення приводило до одержання 22,7 мг (66 %) сполуки I-228 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 583 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,05-1,40 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,03-3,23 (m, 2H), 3,50-4,16 (m, 4H), 4,33-4,43 (m, 1H), 6,19-6,22 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,36-7,51 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

Приклад 36: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-1-гідроксипропан-2-іл]окси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-184).



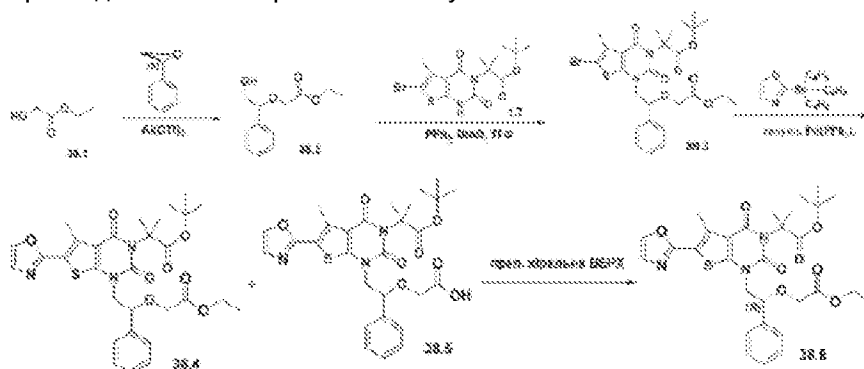
Сполуку I-184 отримували аналогічно до Прикладу 31. Очищення: тонкошарова хроматографія з використанням мобільної фази дихлорметан/метанол (40:1). Виділяли білу тверду речовину із загальним 0,17 % виходом по сполучці 36.1. МС (ІЕР): m/z 514 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,94 (s, 3H), 1,75-1,78 (d, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,42-3,47 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 7,24-7,50 (m, 6H), 7,94 (s, 1H).

Приклад 37: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]окси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-185).



Сполуку I-185 синтезували аналогічно Прикладу 31. Виділяли білу тверду речовину із загальним 0,061 % виходом по сполучі 37.1. МС (ІЕР): m/z 514 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,94 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 5,03-5,08 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 6H), 7,94 (s, 1H).

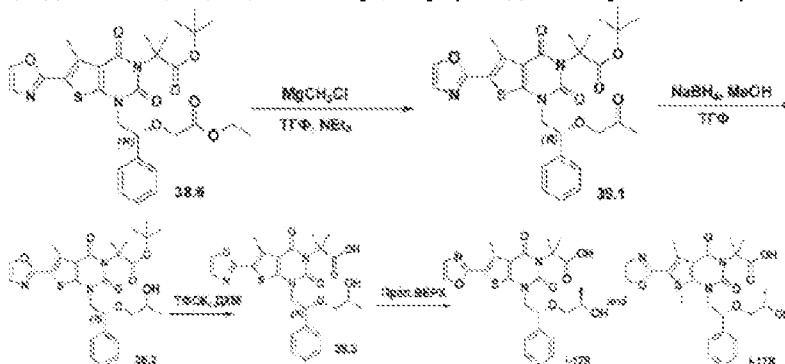
Приклад 38: Синтез проміжної сполуки 38.6.



Синтез сполуки 38.4. Сполуку 38.4 отримували з 38.1 аналогічно до способу синтезу сполуки 14.4. Виділяли білу тверду речовину із загальним 16 % виходом по сполучі 1.7 (1,1 % по сполучі 38.1). Також виділяли побічний продукт 38.5.

Синтез сполуки 38.6. Енантіомери 38.4 (240 мг) поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC (SFC), 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 25,0 % етанолу протягом 25 хвилин); детектор: УФ 220/254. Отримували 160 мг білого твердого продукту.

Приклад 39: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-гідроксипропокси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-179) і Приклад 40: 2-[1-[(2R)-2-[(2S)-2-гідроксипропокси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанова кислота (I-178).



Синтез сполуки 39.1. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 38.6 (160 мг, 0,27 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (20 мл) і Et₃N (54,1 мг, 0,54 ммоль, 2,00 екв.). Після цього по частинах додавали хлор(метил)магній (0,26 мл, 3M). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при температурі -50 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл NH₄Cl (нас., водн.). Отриманий розчин екстрагували 2x30 мл етилацетату і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в

колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:15). Очищення приводило до одержання 40 мг (26 %) 39.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 39.2. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали 39.1 (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.), метанол (10 мл) і NaBH_4 (2,6 мг, 0,07 ммоль, 0,98 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 2x15 мл етилацетату і органічні шари об'єднували і сушили в печі при зниженому тиску. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 30 мг (75 %) 39.2 у вигляді білої твердої речовини.

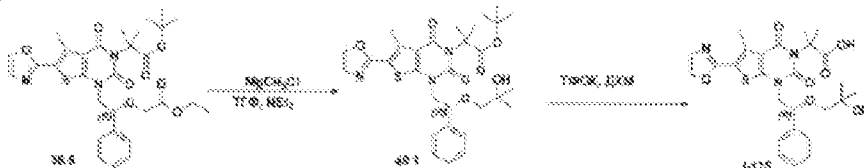
Синтез сполуки 39.3. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали 39.2 (30 мг, 0,05 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (5 мл) і трифтороцтову кислоту (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом тонкошарової хроматографії з використанням мобільної фази дихлорметан/метанол (20:1) з отриманням 20 мг (74 %) 39.3 у вигляді білої твердої речовини.

Розділення сполук I-179 і I-178. Енантіомери 39.3 (20 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (50мм NH_4HCO_3) і CH_3CN (від 5,0 % CH_3CN до 95,0 % за 10 хвилин, витримували при 95,0 % протягом 2 хвилин, потім знову до 5,0 % за 2 хвилини); детектор: УФ 254/220 нм. Очищення приводило до одержання 6,7 мг (34 %, t_R = 8,55 хв) сполуки I-179 у вигляді білої твердої речовини і 2,3 мг (12 %, t_R = 9,47 хв) сполуки I-178 у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу сполуки I-179: МС (ІЕР): m/z 514 ($M+H$)⁺. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,94 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 7,22-7,46 (m, 6H), 7,92 (s, 1H).

Дані аналізу сполуки I-178: МС (ІЕР): m/z 514 ($M+H$)⁺. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,94 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 7,22-7,48 (m, 6H), 7,93 (s, 1H).

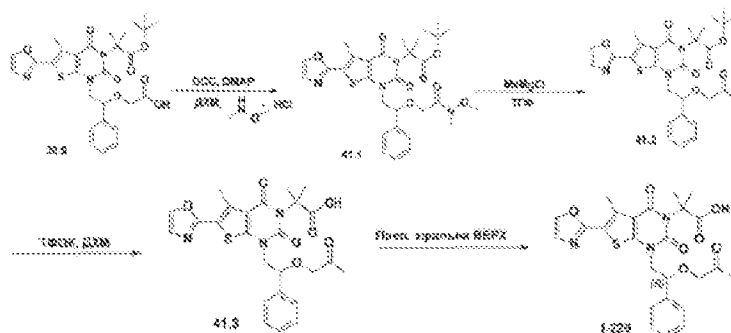
Приклад 40: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-175).



Синтез сполуки 40.1. У 25 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали проміжну сполуку 38.6 (160 мг, 0,27 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (10 мл), Et_3N (54,1 мг, 0,54 ммоль, 2,00 екв.). Після цього по краплях додавали хлор(метил)магній (0,26 мл, 3М) при перемішуванні при температурі -78 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при температурі -50 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл NH_4Cl (нас., водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x15 мл етилацетату і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 40 мг (26 %) 40.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-175. В 25 мл колбу з круглим дном поміщали сполуку 40.1 (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (5 мл) і трифтороцтову кислоту (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (20:1). Очищення приводило до одержання 23,4 мг (65 %) сполуки I-175 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 528 ($M+H$)⁺. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,97 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 2,76 (s, 6H), 3,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 14,4, 9,0 Гц, 1H), 4,19 (dd, J = 14,4, 3,9 Гц, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,92 (s, 1H).

Приклад 41: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-(2-оксипропокси)-2-фенілетил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-229).



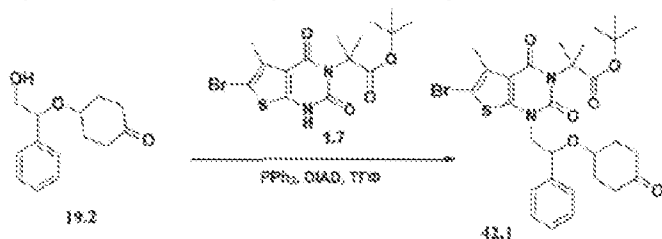
Синтез сполуки 41.1. Сполуку I-229 отримували аналогічно до сполуки I-121 (Приклад 4). Виділяли 100 мг (46 %) 41.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 41.2. У 50 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 41.1 (100 мг, 0,16 ммоль, 1,00 екв.) і тетрагідрофуран (10 мл). Після цього по краплях додавали хлор (метил) магній (3М) (0,05 мл, 2,00 екв.) при перемішуванні при температурі -50 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 55 мг (59 %) 41.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 41.3. У 10 мл колбу з круглим дном поміщали трифтороцтову кислоту (1 мл), 41.2 (55 мг, 0,10 ммоль, 1,00 екв.) і дихлорметан (5 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (40:1). Очищення приводило до одержання 10 мг (20 %) 41.3 у вигляді білої твердої речовини.

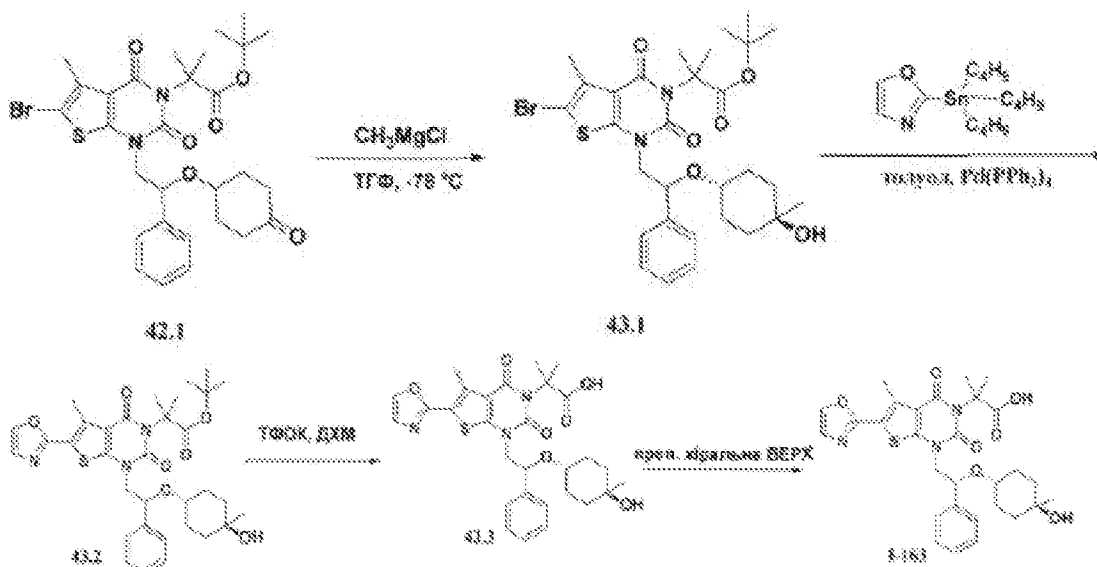
Синтез сполуки I-229. Неочищений продукт (1 г) очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТФОК) і етанол (0,1 % ТФОК) (витримували при 15 % етанолу (0,1 % ТФОК) протягом 30 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Очищення приводило до одержання 3,0 мг (30 %) сполуки I-229 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 512 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,82 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,88-4,07 (m, 3H), 4,26 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,38-7,49 (m, 5H), 7,98 (s, 1H).

Приклад 42: Синтез проміжної сполуки 42.1.



Синтез проміжної сполуки 42.1. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 19.2 (1,6 г, 6,83 ммоль, 1,84 екв.), тетрагідрофуран (60 мл), DIAD (1,5 г, 7,42 ммоль, 1,99 екв.), PPh₃ (1,9 г, 7,24 ммоль, 1,95 екв.) і 1.7 (1,5 г, 3,72 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:50). Очищення приводило до одержання 1 г (43 %) проміжної сполуки 42.1 у вигляді білої твердої речовини.

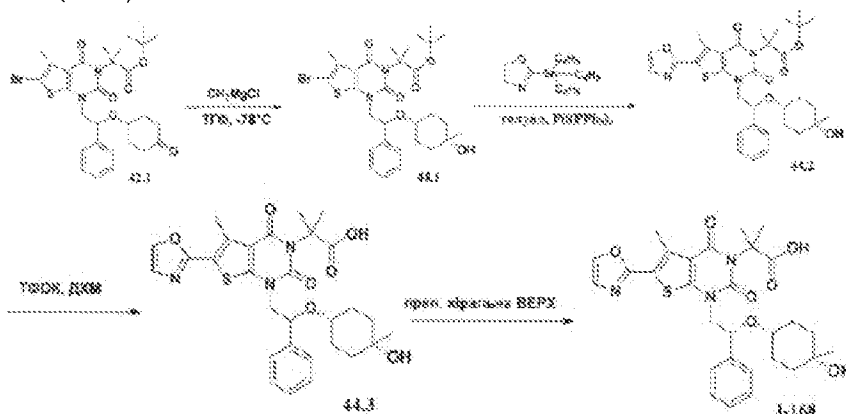
Синтез 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)окси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-163)



Синтез сполуки 43.1. У 50 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримуюється в інертній атмосфері азоту, поміщали проміжну сполуку 42.1 (500 мг, 0,81 ммоль, 1,00 екв.) і тетрагідрофуран (25 мл). Після цього по краплях додавали хлор(метил)магній (0,52 мл, 3М) при перемішуванні при температурі -78°C . Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при температурі -50°C на бані з рідким азотом. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл NH_4Cl (нас., водн.). Отриманий розчин екстрагували 2х30 мл етилацетату і органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 125 мг (24 %) 43.1 у вигляді білої твердої речовини.

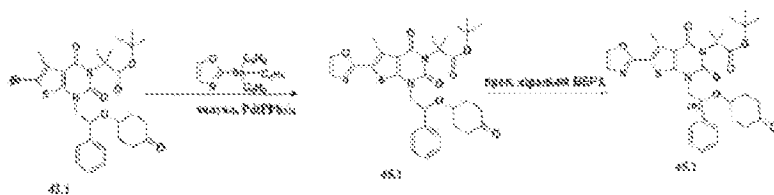
Синтез сполуки I-163. Сполуку I-163 отримували з 43.1 аналогічно до Прикладу 14. Умови очищення: енантіомери 43.3 (40 мг) очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 20,0 % етанолу протягом 12 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 6,8 мг (біла тверда речовина) продукту із загальним 0,13 % виходом по сполуці 42.1. МС (ІЕР): m/z 568 ($\text{M}+\text{H}^+$), 590 ($\text{M}+\text{Na}^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,91 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,21-1,42 (m, 6H), 1,61 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 3,61-4,07 (m, 3H), 4,82 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 6H), 8,17 (s, 1H).

Приклад 44: Синтез 2-(1-((R)-2-(((1S,4S)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)окси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-168).



Сполуку I-168 отримували аналогічно до Прикладу 43. Виділяли білу тверду речовину з загальним 5,1 % виходом по сполуці 42.1. МС (ІЕР): m/z 568 ($\text{M}+\text{H}^+$), 590 ($\text{M}+\text{Na}^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,81 (s, 3H), 0,99 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 1,25-1,61 (m, 5H), 1,78 (m, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,25-7,47 (m, 6H), 7,95 (s, 1H).

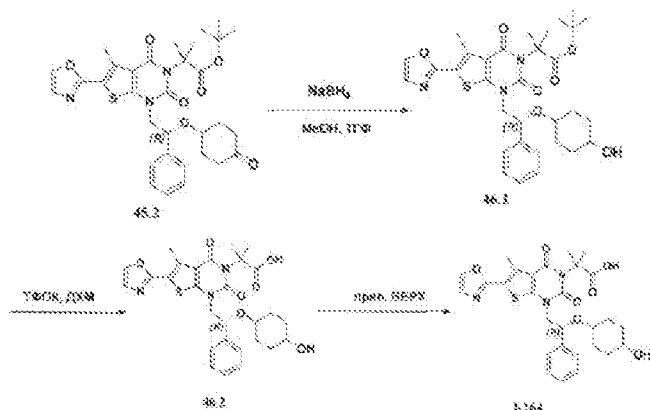
Приклад 45: Синтез проміжної сполуки 45.2.



Синтез сполуки 45.1. Сполуку 45.1 отримували з 2-(трибутилстаніл)-оксазолу і 42.1 аналогічно до способу синтезу I-120 (Приклад 2). Виділяли білу тверду речовину з 45 % виходом.

5 Синтез проміжної сполуки 45.2. Енантіомери рацемату 45.1 (220 мг) поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТЕА) і IPA (витримували при 25,0 % IPA протягом 40 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 80 мг (біла тверда речовина) продукту.

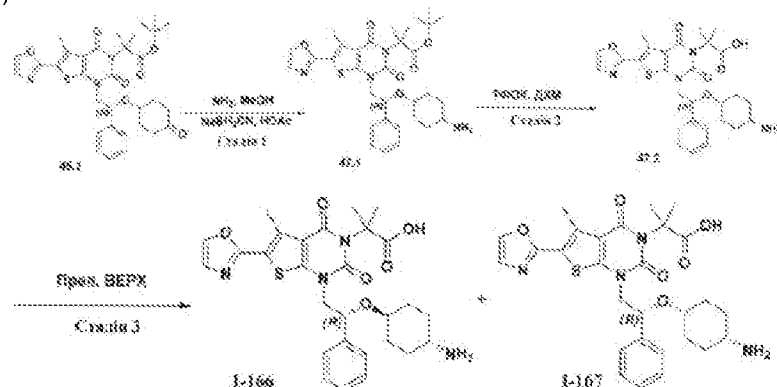
10 Приклад 46: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксициклогексил)окси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-164).



Синтез 46.1. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали проміжну сполуку 45.2 (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.), метанол (10 мл) і NaBH₄ (3,7 мг, 0,10 ммоль, 1,53 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, після чого його концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом препаративної ТШХ з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5) з отриманням 35 мг (87 %) 46.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-164. Сполуку I-164 отримували з 46.1 аналогічно сполуки 2.5. Виділяли білу тверду речовину з 28 % виходом по сполуці 46.1. Умови очищення: Неочищений продукт (30 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (50 мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 6,0 % CH₃CN до 50,0 % за 14 хвилин); детектор: УФ 254/220 нм. Очищення приводило до отримання 9 мг сполуки I-164 (t_R = 7,86 хв) у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺, 617 (M+Na+CH₃CN)⁺.

Приклад 47: Синтез 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-аміноциклогексил)окси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-166) і Приклад 48: Синтез 2-(1-((R)-2-(((1S,4S)-4-аміноциклогексил)окси)-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-167).



Синтез сполуки 47.1. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали проміжну сполуку 45.2 (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.), метанол/ NH_3 (10 мл), оцтову кислоту (4 мг, 0,07 ммоль, 1,01 екв.) і NaBH_3CN (8 мг, 0,13 ммоль, 1,93 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого його концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом препаративної ТШХ з використанням суміші ДХМ/метанол (1:20) з отриманням 26 мг (65 %) 47.1 у вигляді білої твердої речовини.

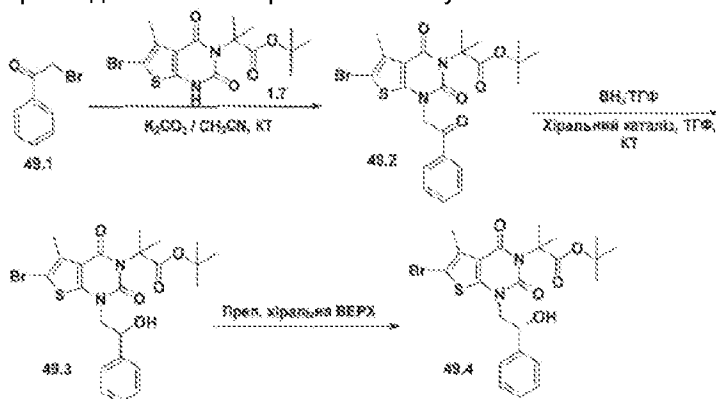
Синтез сполуки 47.2. Сполуку 47.2 отримували з 47.1 аналогічно до сполуки 2.5. Виділяли білу тверду речовину з 64 % виходом.

Синтез сполук I-166 і I-167. Енантіомери 47.2 (15 мг) поділяли шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (з 50мм NH_4HCO_3) і CH_3CN (від 20,0 % CH_3CN до 80,0 % за 25 хвилин); детектор: УФ 254/220 нм. Отримували 0,6 мг сполуки I-166 (t_R = 18,73 хв; біла тверда речовина, вихід 5,1 % по сполуці 47.2) і 0,5 мг сполуки I-167 (t_R = 22,06 хв; біла тверда речовина , 1,9 % вихід по сполуці 47.2).

Дані аналізу сполуки I-166: МС (ІЕР): m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,82-0,86 (m, 2H), 1,09-1,26 (m, 12H), 1,76-1,95 (m, 10H), 2,77 (s, 3H), 3,41-3,70 (m, 2H), 4,96-5,01 (m, 2H), 7,23-7,47 (m, 6H), 7,93 (s, 1H).

Дані аналізу сполуки I-167: МС (ІЕР): m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,18 -1,78 (m, 14H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,85-5,04 (m, 1H), 7,25-7,57 (m, 6H), 7,95 (s, 1H).

Приклад 49: Синтез проміжної сполуки 49.4.

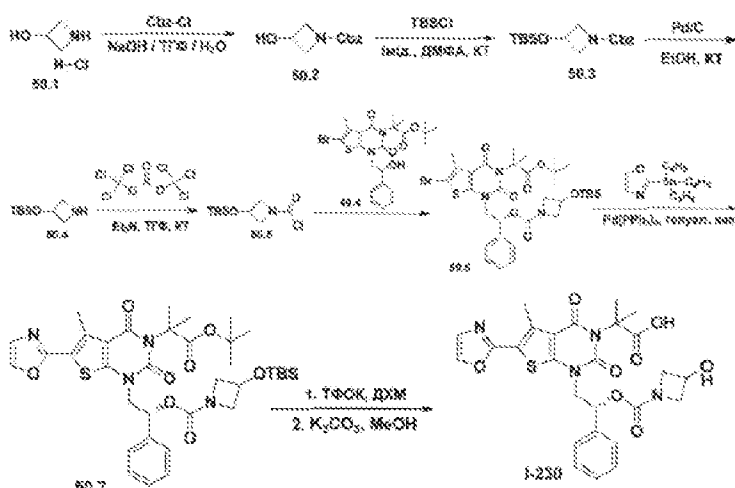


Синтез сполуки 49.2. У розчин 1.7 (1,5 г, 3,72 ммоль, 1,00 екв.) в CH_3CN (20 мл) додавали карбонат калію (1,54 г, 11,14 ммоль, 3,00 екв.) і 2-бром-1-фенілетан-1-он (770 мг, 3,87 ммоль, 1,05 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл води. Суміш екстрагували 3x30 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, промивали 2x40 мл хлориду натрію (нас.), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 1,8 г (93 %) 49.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 49.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 49.2 (1,5 г, 2,88 ммоль, 1,00 екв.) і (R)-CBS (239 мг, 0,86 ммоль, 0,30 екв.) в тетрагідрофурані (15 мл). Після цього по краплях додавали розчин NH_3 -ТГФ (4 мл, 1,50 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл) при перемішуванні протягом 8 годин. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 15 мл NH_4Cl (нас., водн.). Суміш екстрагували 3x20 мл етилацетату і органічні шари об'єднували і промивали 2x30 мл хлориду натрію (нас.). Тверду речовину сушили в печі при зниженому тиску. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:15). Очищення приводило до одержання 1,4 г (93 %) 49.3 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 49.4. Енантіомери 49.3 (1,4 г, 2,67 ммоль, 1,00 екв.) розділяли шляхом препаративної SFC в наступних умовах: колонка: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: CO_2 (80 %), метанол (20 %); детектор: УФ 254 нм. Очищення приводило до одержання 0,98 г 49.4 у вигляді білої твердої речовини, а також 0,3 г трет-бутил-2-[6-бром-1-[(2S)-2-гідрокси-2-фенілетил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропаноату також у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 50: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(3-гідроксіазетидін-1-іл)карбонілокси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропаної кислоти (I-230).



Синтез сполуки 50.2. У розчин гідрохлориду азетидін-3-олу (2 г, 18,26 ммоль, 1,00 екв.) і гідроксиду натрію (1,53 г, 38,25 ммоль, 2,10 екв.) у воді (10 мл) і тетрагідрофурані (25 мл) по краплях додавали Cbz-Cl (3,27 г, 19,17 ммоль, 1,05 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С протягом 30 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл води. Суміш екстрагували 3х30 мл етилацетату і об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 2х40 мл хлориду натрію (нас.). Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:1). Очищення приводило до одержання 2,0 г (53 %) бензил-3-гідроксіазетидін-1-карбоксилату (50.2) у вигляді світло-жовтої рідини.

Синтез сполуки 50.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали бензил-3-гідроксіазетидін-1-карбоксилат (2,15 г, 10,38 ммоль, 1,00 екв.), TBSCl (2,34 г, 15,60 ммоль, 1,50 екв.), імідазол (1,27 г, 18,68 ммоль, 1,80 екв.) та N,N-диметилформамід (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 30 мл води. Суміш екстрагували 3х40 мл етилацетату і об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 2х50 мл хлориду натрію (нас.). Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 3,0 г (90 %) бензил-3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]азетидін-1-карбоксилату (50.3) у вигляді світло-жовтої рідини.

Синтез сполуки 50.4. У розчин бензил-3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]азетидін-1-карбоксилату (4,2 г, 13,06 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (15 мл) додавали паладій на вуглецевій підкладці (1,3 г, 0,30 екв.) при температурі 0° С на бані вода/лід. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Відфільтровували тверді речовини. Отриману суміш концентрували у вакуумі з одержанням 2,2 г (90 %) 3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]азетидіну (50.4) у вигляді світло-жовтої рідини.

Синтез сполуки 50.5. У розчин дитрихлорметилкарбонату (2,38 г, 8,02 ммоль, 1,50 екв.) в дихлорметані (20 мл) по краплях додавали розчин 3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]азетидіну (1 г, 5,34 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (5 мл) при перемішуванні при температурі 0 °С протягом 30 хвилин. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, після чого по краплях додавали розчин триетиламіну (810 мг, 8,00 ммоль, 1,50 екв.) в дихлорметані (5 мл) при перемішуванні при температурі 0 °С протягом 30 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл бікарбонату натрію (нас.). Отриманий розчин екстрагували 3х20 мл етилацетату і органічні шари об'єднували, промивали 2х40 мл хлориду натрію (нас.), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:15). Очищення приводило до одержання 1,3 г (97 %) 3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]азетидін-1-карбонілхлориду у вигляді світло-жовтої рідини.

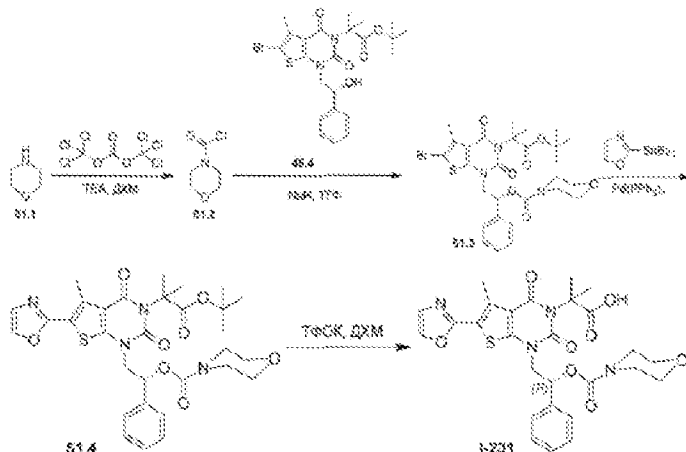
Синтез сполуки 50.6. У 50 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали розчин 49.4 (200 мг, 0,38 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (10 мл). Після цього додавали гідрид натрію (46 мг, 1,15 ммоль, 3,00 екв., 60 %) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при температурі 0 °С. В отриману суміш по краплях додавали розчин 3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]азетидін-1-карбонілхлориду (142 мг, 0,57 ммоль, 1,50 екв.) в тетрагідрофурані (3 мл) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин залишали для проходження взаємодії при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі. Потім реакцію

гасили шляхом додавання 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x20 мл етилацетату і об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 2x20 мл сольового розчину. Суміш сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням ПЕ/ЕА (6/1). Очищення приводило до одержання 220 мг (78 %) 50.6 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 50.7. У 50 мл колбу з круглим дном, таку що продувається азотом, поміщали толуол (10 мл), 50.6 (310 мг, 0,42 ммоль, 1,00 екв.), Pd(PPh₃)₄ (97 мг, 0,08 ммоль, 0,20 екв.) і 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазол (181 мг, 0,51 ммоль, 1,20 екв.). Отриманий розчин нагрівали до температури зворотної конденсації протягом ночі на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 0,190 г (62 %) 50.7 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-230. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (20 мл), 50.7 (190 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.) і трифтороцтову кислоту (4 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, після чого його концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 5 мл метанолу. Рівень кислотності розчину pH доводили до 10 за допомогою карбонату калію. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (150 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (50мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 5 % CH₃CN до 23 % за 3 хвилини, витримували при 23 % протягом 11,5 хвилини, потім до 95 % за 2 хвилини, потім знову до 5 % за 2 хвилини); детектор: УФ 254/220 нм. Отримували 56,5 мг (39,5 %) I-230 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 555 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,72-1,75 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,37-3,80 (m, 2H), 3,97-4,41 (m, 4H), 6,05-6,09 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H), 7,95 (s, 1H).

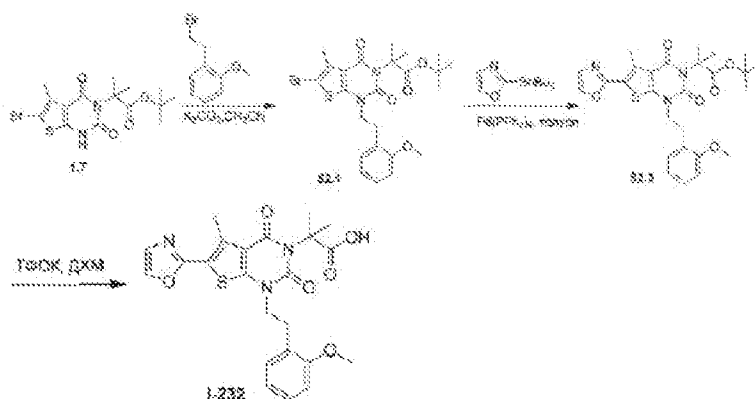
Приклад 51: Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-[(морфолін-4-іл)карбонілокси]-2-фенілетил]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-231).



Синтез сполуки 51.2. У 500 мл колбу з круглим дном поміщали дитрихлорметилкарбонат (10,2 г, 34,37 ммоль, 1,50 екв.) і дихлорметан (100 мл). Після цього по краплях додавали морфолін (2 г, 22,96 ммоль, 1,00 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С протягом 2 хвилин. В отриману суміш по краплях додавали TEA (4,2 г, 41,51 ммоль, 1,81 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С протягом 3 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш промивали шляхом додавання 100 мл води. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Відфільтровували тверді речовини. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 2,238 г (65 %) морфолін-4-карбонілхлориду у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини.

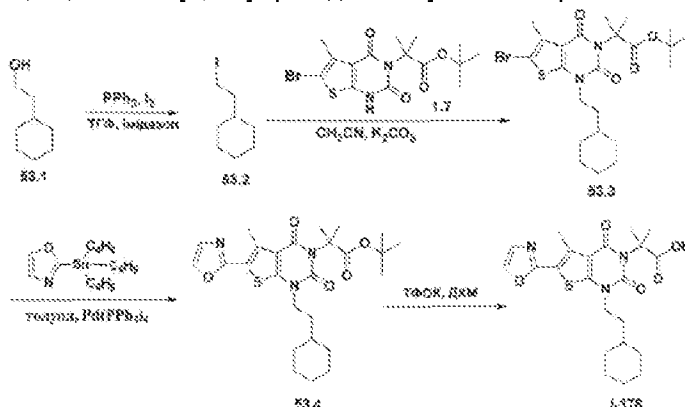
Синтез сполуки I-231. Сполуку I-231 отримували з 51.3 і 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазолу аналогічно до сполуки I-133 (Приклад 9). Виділяли білу тверду речовину із загальним 9 % виходом. МС (ІЕР): m/z 569 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,84 (d, J = 6 Гц), 2,87 (s, 3H), 3,15-3,64 (m, 8H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,41-4,45 (m, 1H), 6,27-6,30 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,38-7,52 (m, 5H), 8,03 (s, 1H).

Приклад 52: Синтез 2-[1-[2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-232).



Сполуку I-232 отримували аналогічно до сполуки I-133 (Приклад 9). Виділяли білу тверду речовину із загальним 33 % виходом по сполуці 1.7. МС (ІЕР): m/z 470 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,79 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,11-3,16 (t, 2H), 3,84 (s, 1H), 4,16-4,19 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,71-6,27 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).

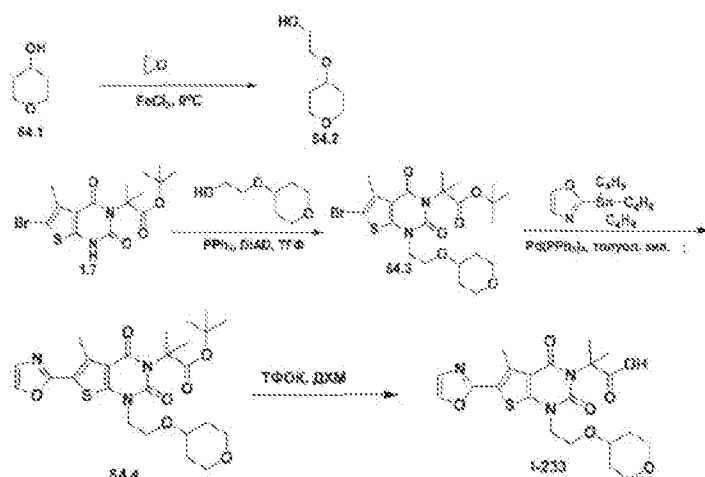
Приклад 53: Синтез 2-[1-(2-циклогексилетил)-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-176).



Синтез сполуки 53.2. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 2-циклогексилетан-1-ол (3 г, 23,40 ммоль, 1,00 екв.), імідазол (2 г, 29,41 ммоль, 1,26 екв.), PPh₃ (8 г, 30,50 ммоль, 1,30 екв.), тетрагідрофуран (60 мл) і I₂ (7,7 г, 30,31 ммоль, 1,30 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 100 мл бікарбонату натрію (нас.). Отриманий розчин екстрагували 2x100 мл етилацетату і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням петролейного ефіру. Очищення приводило до одержання 4,4 г (79 %) 2-(іодетил)циклогексану у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-176. Сполуку I-176 синтезували аналогічно до сполуки I-133 в Прикладі 9. Виділяли білу тверду речовину із загальним 34 % виходом по сполуці 1.7. МС (ІЕР): m/z 446 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 0,94 (m, 2H), 1,27 (m, 5H), 1,63 (m, 12H), 2,73 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,34 (шир.s, 1H).

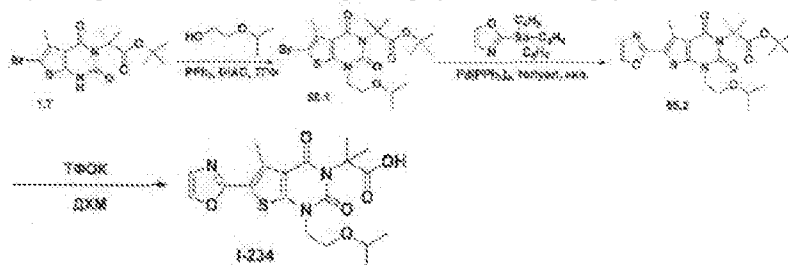
Приклад 54: Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[2-(оксан-4-ілоксі)етил]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-233).



Синтез сполуки 54.2. У 50 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали FeCl_3 (800 мг, 4,94 ммоль, 0,10 екв.). Після цього додавали оксан-4-ол (5 г, 48,96 ммоль, 1,00 екв.) при температурі 0 °С. В отриману суміш по краплях додавали оксиран (20 мл) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 2x50 мл етилацетату і об'єднували органічні шари. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:30-1:1). Очищення приводило до одержання 2,25 г (маса неочищеної речовини) 2-(оксан-4-ілокси)етан-1-олу (54.2) у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

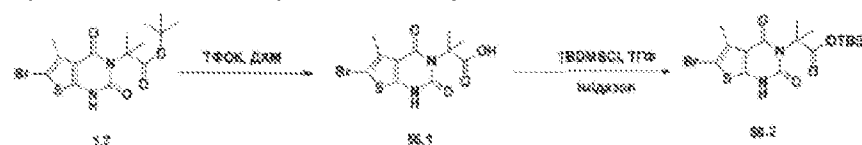
Синтез сполуки 1-233. Сполуку 1-233 отримували аналогічно до сполуки 14.5. Виділяли білу тверду речовину із загальним 11 % виходом по сполуці 1.7. Очищення: тонкошарова хроматографія з мобільною фазою дихлорметан/метанол (30:1:0,15). МС (ІЕР): m/z 464 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,99 (1H, s), 7,29 (1H, s), 4,17-4,15 (2H, t, $J = 4,4$ Гц), 3,87-3,85 (2H, t, $J = 4,4$ Гц), 3,79-3,75 (2H, m), 3,61-3,58 (1H, m), 3,50-3,33 (2H, m), 2,82 (3H, s), 1,81 (8H, s), 1,53-1,31 (2H, m).

Приклад 55: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-[2-(пропан-2-ілокси)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (1-234).



Сполуку 1-234 отримували з 1.7 і 2-(пропан-2-ілокси)етан-1-олу аналогічно до сполуки 14.5. Виділяли білу тверду речовину із загальним 12 % виходом по сполуці 1.7. Очищення: препаративна ТШХ з використанням суміші дихлорметан/метанол (40:1). МС (ІЕР): m/z 423 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,09-1,11 (d, 6H), 1,87 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,72-3,76 (t, 2H), 4,03-4,10 (t, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

Приклад 56: Синтез проміжної сполуки 56.2.

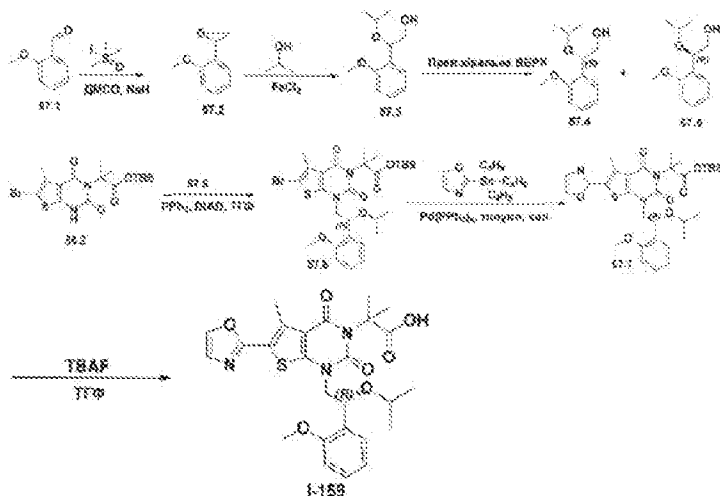


Синтез сполуки 56.1. У 250 мл колбу з круглим дном поміщали 1.7 (4 г, 9,92 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (100 мл) і трифтороцтову кислоту (20 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрували у вакуумі. Очищення приводило до одержання 3,3 г (маса неочищеної речовини) 56.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез проміжної сполуки 56.2. У 250 мл колбу з круглим дном поміщали 56.1 (3,3 г, 9,51 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (60 мл), імідазол (775 мг, 10,37 ммоль, 1,2 екв.) і TBDMSCl (1,7 г, 11,26 ммоль, 1,18 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок

наносили в колонку з силікагелем і елюювали ПЕ/ЕА (10/1) з отриманням 3,9 г (89 %) 56.2 у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 57: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-159).



Синтез сполуки 57.2. У 1000 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали ДМСО (400 мл) і гідрид натрію (7 г, 175,00 ммоль, 1,19 екв., 60 %). Після цього додавали S,S-диметилметансульфінілідид (38 г, 172,67 ммоль, 1,18 екв.). Суміш перемішували протягом 1 години при температурі 40 °С. В отриману суміш по краплях додавали розчин 2-метоксибензальдегіду (20 г, 146,90 ммоль, 1,00 екв.) в ДМСО (100 мл) при перемішуванні при температурі 15 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 400 мл NH_4Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 1000 мл етилацетату і об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 1000 мл H_2O . Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищення приводило до одержання 14 г (63 %) 2-(2-метоксифеніл)оксирану у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 57.3. Сполуку 57.3 отримували за допомогою того ж самого способу, що і при отриманні 54.2. Виділяли білу тверду речовину з 33 % виходом.

Синтез сполуки 57.5. Енантіомери 57.3 (8,5 г) розділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани з етанолом для ВЕРХ (витримували при 5 % етанолу протягом 12 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 3,3 г 57.5 (*t*_R = 8 хв).

Синтез сполуки 57.6. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 56.2 (3 г, 6,50 ммоль, 1,00 екв.), 57.5 (2,73 г, 12,98 ммоль, 2,00 екв.), тетрагідрофуран (150 мл) і DIAD (1,97 г, 9,74 ммоль, 1,50 екв.). Після цього по краплях додавали розчин PPh₃ (2,55 г, 9,72 ммоль, 1,50 екв.) в тетрагідрофурані (50 мл) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:50). Очищення приводило до одержання 4,2 г (маса неочищеної речовини) 57.6 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки 57.7. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 57.6 (4,2 г, 6,42 ммоль, 1,00 екв.), толуол (100 мл), 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазол (3,44 г, 9,61 ммоль, 1,50 екв.) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (740 мг, 0,64 ммоль, 0,10 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 110 °С на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:25). Очищення приводило до одержання 1,15 г (маса з домішками) 57.7 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки І-159. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 57.7 (1,15 г, 1,79 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (20 мл) і TBAF $3\text{H}_2\text{O}$ (306 мг, 0,97 ммоль, 0,54 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 583 мг (62 %) сполуки І-159 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 528 (M+H)⁺, 550 (M+Na)⁺, 591 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (300

МГц, CD₃OD): δ 0,98 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 6,95-7,93 (m, 6H).

Приклад 58: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-174).

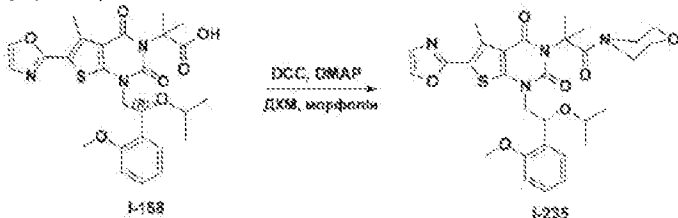


5

Сполуку I-174 отримували із сполуки I-158 за допомогою способу згідно Прикладу 4. Очищення: тонкошарова хроматографія з мобільною фазою дихлорметан/метанол (20:1). Виділяли білу тверду речовину з 52 % виходом. МС (ІЕР): m/z 527 (M+H)⁺, 549 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,07 (m, 6H), 1,76-1,77 (d, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,97-4,12 (m, 2H), 5,28-5,33 (m, 1H), 6,85-6,88 (d, 1H), 6,94-6,99 (t, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,47-7,50 (d, 1H), 7,93 (s, 1H).

10

Приклад 59: Синтез 1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-3-[2-метил-1-(морфолін-4-іл)-1-оксопропан-2-іл]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-235).



15

Сполуку I-235 отримували із сполуки I-158 і морфоліну за допомогою способу згідно Прикладу 4. Очищення: препаративна ВЕРХ (Waters) в наступних умовах: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза, вода (50мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 5,0 % CH₃CN до 95,0 % за 10 хвилин; витримували при 95,0 % протягом 2 хвилин, знову до 5,0 % за 2 хвилини); детектор: УФ 254, 220 нм. Отримували 34,2 мг (60 %) сполуки I-235. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,03-1,08 (m, 6H), 1,77 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,44-3,66 (m, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,08-4,24 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,99 (s, 1H). МС (ІЕР): m/z 619 (M+Na)⁺.

20

Приклад 60: Синтез N-етил-2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-236).

25

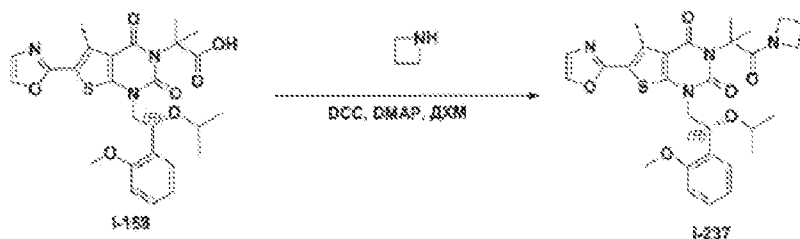


Сполуку I-236 отримували із сполуки I-158 і гідрохлориду етиламіну за допомогою способу згідно Прикладу 4. Очищення: препаративна ВЕРХ (Waters) в наступних умовах: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза, вода (50мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 5,0 % CH₃CN до 95,0 % за 10 хвилин, витримували при 95,0 % протягом 2 хвилин, знову до 5,0 % за 2 хвилини); детектор: УФ 254, 220 нм. МС (ІЕР): m/z 577 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,13-1,15 (m, 9H), 1,77 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,89-7,01 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

30

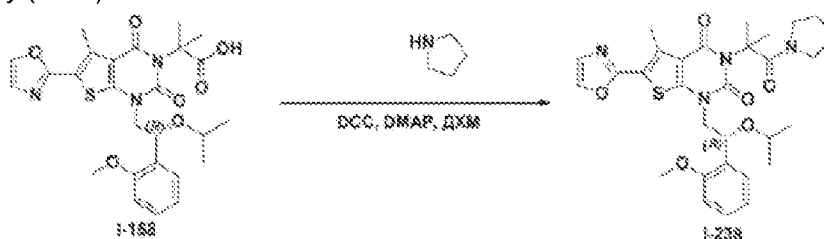
Приклад 61: Синтез 3-[1-(азетидин-1-іл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл]-1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-237).

35



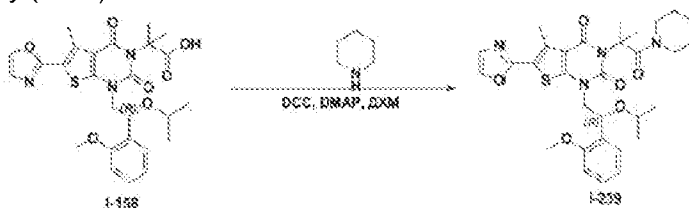
Сполуку I-237 отримували із сполуку I-158 і азетидину за допомогою способу згідно Прикладу 4. Очищення: Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (40:1). Очищення приводило до одержання 38,3 мг (48 %) сполуки I-237 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 568 (M+H)⁺, 589 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,05 (t, 6H), 1,76 (s, 6H), 2,19-2,27 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,41-3,55 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,06-4,17 (m, 6H), 5,35-5,39 (t, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50-7,51 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

Приклад 62: Синтез 1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-3-[2-метил-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-іл]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-238).



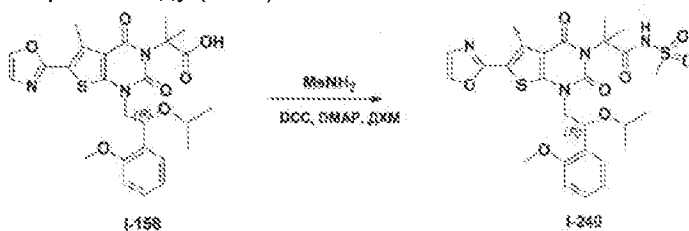
Сполуку I-238 отримували із сполуки I-158 і піролідину за допомогою способу згідно Прикладу 4. Очищення: Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (40:1). Очищення приводило до одержання 41,6 мг (50 %) сполуки I-238 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 603 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,03-1,07 (m, 6H), 1,77-1,82 (m, 10H), 2,80 (s, 3H), 3,09-3,15 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,15 (шир.s, 2H), 5,35-5,39 (t, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50-7,52 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

Приклад 63: Синтез 1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-3-[2-метил-1-оксо-1-(піперидин-1-іл)пропан-2-іл]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-239).



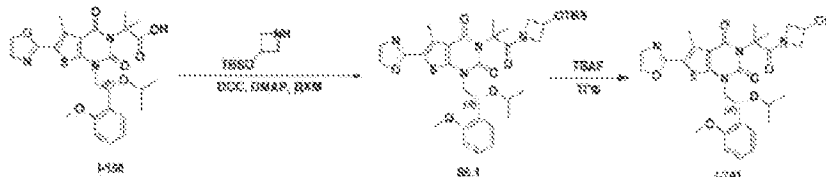
Сполуку I-239 отримували із сполуки I-158 і піперидину за допомогою способу згідно Прикладу 4. Очищення: Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (40:1). Очищення приводило до одержання 41,6 мг (49 %) сполуки I-239 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 617 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,02 (m, 6H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,41-1,95 (m, 10H), 2,81 (s, 3H), 3,45-3,61 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,10-4,24 (m, 1H), 5,38-5,39 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,43-7,65 (m, 1H), 8,03 (s, 1H).

Приклад 64: Синтез N-метансульфоніл-2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-240).



Сполуку I-240 отримували із сполуки I-158 і метансульфонамідом за допомогою способу згідно Прикладу 4. Очищення: Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (40:1). Очищення приводило до одержання 13,6 мг (16 %) сполуки I-240 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 605 ($M+H$)⁺, 627 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,80-0,94 (m, 6H), 1,67-1,68 (d, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,97-3,99 (m, 1H), 5,20-5,26 (m, 1H), 6,79-6,82 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,41-7,43 (d, 2H), 7,87 (s, 1H).

Приклад 65: 3-[1-(3-гідроксіазетидін-1-іл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл]-1-[(2R)-2-(2-метоксибеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (I-241).



Синтез сполуки 65.1. Сполуку 65.1 отримували із сполуки I-158 і 3-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]азетидіну за допомогою способу згідно Прикладу 4 з тим винятком, що як джерело тепла використовували мікрохвильове опромінення при температурі 50 °С. Очищення: Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 100 мг (50 %) сполуки 65.1 у вигляді білої твердої речовини.

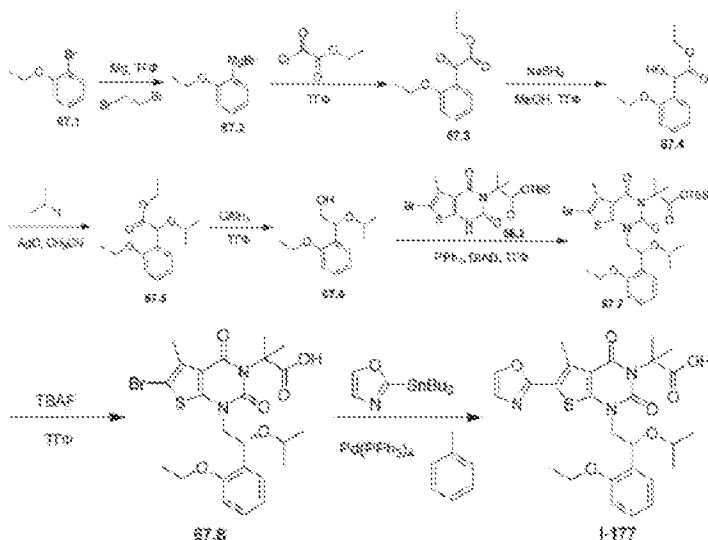
Синтез сполуки I-241. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали 65.1 (100 мг, 0,14 ммоль, 1,00 екв.), оксолан (10 мл) і TBAF (37,4 мг, 0,14 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (30:1). Очищення приводило до одержання 53,6 мг (64 %) сполуки I-241 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 605 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,03-1,07 (m, 6H), 1,74-1,75 (d, 6H), 2,83 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,16-4,24 (m, 4H), 4,47-4,55 (m, 1H), 5,35-5,39 (t, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50-7,53 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

Приклад 66: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксибеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метил-N-(пропан-2-іл)пропанамідом (I-242).



Сполуку I-242 отримували із сполуки I-158 і пропан-2-аміну за допомогою способу згідно Прикладу 4. Очищення: Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (40:1). Очищення приводило до одержання 31,5 мг (39 %) сполуки I-242 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 591 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,03-1,07 (m, 6H), 1,10-1,20 (m, 6H), 1,77-1,83 (d, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,97-4,10 (m, 3H), 5,33-5,38 (t, 1H), 6,89-6,92 (d, 1H), 6,99-7,04 (t, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).

Приклад 67: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-етоксибеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-177).



Синтез сполуки 67.2. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали Mg (1,55 г) і 10 мл тетрагідрофурану. Потім для запуску реакції додавали 1-бром-2-етоксибензолу (1 г) і 1,2-диброметан (100 мг, 0,53 ммоль, 0,01 екв.). Потім по краплях додавали другу порцію 1-бром-2-етоксибензолу (9 г), розчиненого в 40 мл ТГФ. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш використовували безпосередньо на наступній стадії.

Синтез сполуки 67.3. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (20 мл) і етил-2-хлор-2-оксоацетат (17 г, 124,51 ммоль, 2,51 екв.). Після цього по краплях додавали бром(2-етоксифеніл)магній (20 мл, 1,00 екв.) при перемішуванні при температурі -80 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при температурі -80 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3х100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 8,5 г (77 %) 67.3 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 67.4. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали метанол (10 мл), етил-2-(2-етоксифеніл)-2-оксоацетат (8,5 г, 38,25 ммоль, 1,00 екв.) і тетрагідрофуран (50 мл). Після цього по частинах додавали NaBH₄ (730 мг, 19,30 ммоль, 0,50 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3х100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 7,1 г (83 %) 67.4 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 67.5. У 250 мл колбу з круглим дном поміщали етил-2-(2-етоксифеніл)-2-гідроксіацетат (7,1 г, 31,66 ммоль, 1,00 екв.), CH₃CN (50 мл), Ag₂O (22,1 г) і 2-йодпропан (27 г, 158,83 ммоль, 5,02 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 40 °С. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:100). Очищення приводило до одержання 1,3 г (15 %) 67.5 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 67.6. У 50 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (20 мл) і 67.5 (1,3 г, 4,88 ммоль, 1,00 екв.). Потім додавали LiAlH₄ (186 мг, 4,90 ммоль, 1,00 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при температурі 0 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3х100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Неочищений продукт очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 2,0 % етанолу протягом 11 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Очищення приводило до одержання 0,35 г (32 %) 67.6 у вигляді жовтої твердої речовини.

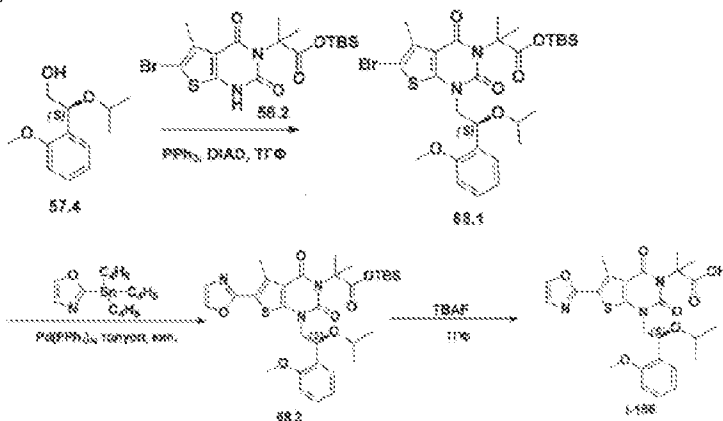
Синтез сполуки 67.7. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали Ph₃P (545 мг, 2,08 ммоль, 2,00 екв.), 67.6 (350 мг, 1,56 ммоль, 1,50 екв.), тетрагідрофуран (10 мл), 56.2 (480 мг, 1,04 ммоль, 1,00 екв.) і DIAD (420 мг, 2,08 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з

силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:50). Очищення приводило до одержання 400 мг (маса неочищеної речовини) 67.7 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 67.8. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (5 мл), 67.7 (400 мг, 0,60 ммоль, 1,00 екв.) і TBAF (172 мг, 0,66 ммоль, 1,10 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 0,5 мл води. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 350 мг (маса неочищеної речовини) 67.8 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

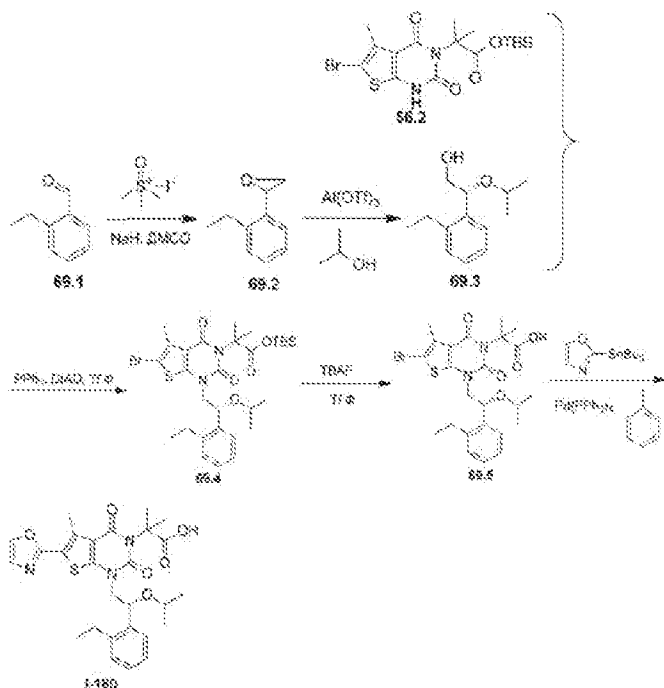
Синтез сполуки I-177. Сполуку I-177 отримували з 67.8 і 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазолу у відповідності зі способом згідно Прикладу 2. Очищення: Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 106,1 мг (31 %) сполуки I-177 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 542 (M+H)⁺, 564 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0,99-1,04 (m, 6H), 1,44 (t, J = 7,2, 3H), 1,75-1,76 (m, 6H), 2,83 (s, 3H), 3,43-3,51 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 4H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,4, 1H), 7,00 (t, J = 7,2, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,6, 1H), 7,97 (s, 1H).

Приклад 68: Синтез 2-[1-[(2S)-2-(2-метоксифеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-158).



Сполуку I-158 отримували з 57.4 і проміжної сполуки 56.2 за допомогою способу, описаного в Прикладі 57. Очищення: колонка з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Виділяли 541 мг (20 %) сполуки I-158 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 528 (M+H)⁺, 550 (M+Na)⁺, 591 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,02 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,91-7,04 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

Приклад 69: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-етилфеніл)-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-180).

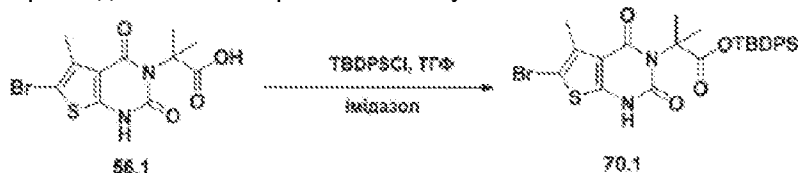


Синтез сполуки 69.2. Сполуку 69.2 отримували з 69.1 за допомогою способу синтезу 57.2. Виділяли безбарвну маслянисту рідину з кількісним виходом.

Синтез сполучення 69.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (641 мг, 1,35 ммоль, 0,05 екв.), пропан-2-ол (20 мл) і 69.2 (4 г, 26,99 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 1 мл води. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:100). Цільовий енантіомер виділяли з очищеного рацемату шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson GX 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,2 % TEA) і IPA (витримували при 2,0 % IPA протягом 11 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Збирали другий елюований пік. Концентрування призводило до одержання 1,2 г (21 %) 69.3 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

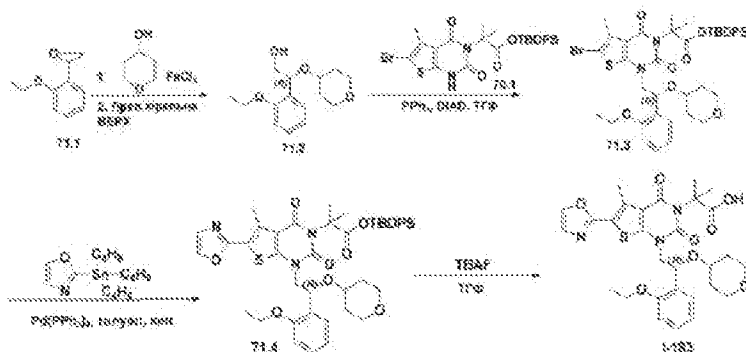
Синтез Сполуки І-180. Сполуку І-180 отримували аналогічно Прикладу 67. Очищення: колонка з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Виділяли 47,8 мг (загальний 11 % вихід по сполуці 56.2) сполуки І-180 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 526 (M+Na)⁺, 589 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,95 (t, J = 6,3 Гц, 6H), 1,25 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 1,78-1,80 (m, 6H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 1H), 5,14-5,18 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 4H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,95 (s, 1H).

Приклад 70: Синтез проміжної сполуки 70.1.



Проміжну сполуку 70.1. отримували аналогічно до проміжної сполуки 56.2. Виділяли білу тверду речовину з 84 % виходом.

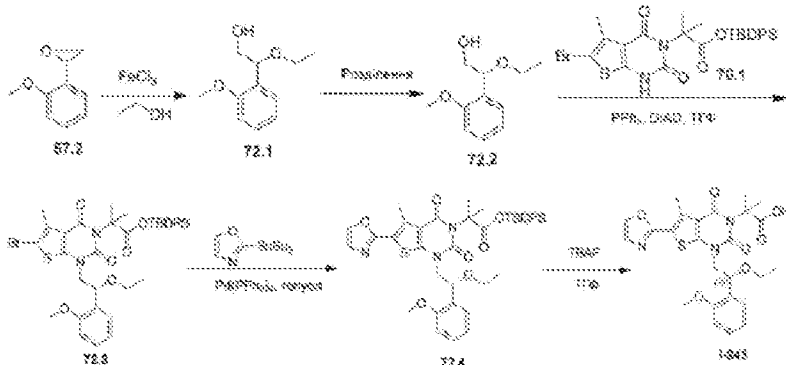
Приклад 71: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-етоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-183).



Синтез сполуки 71.2. Сполуку 71.2 синтезували за допомогою способу синтезу 20.1. Очищення: Залишок, отриманий в результаті обробки, наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10) з отриманням чистого рацемічного продукту. Потім енантіомери розділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Lichrom OD-H 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і IPA (витримували при 5 % IPA протягом 15 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 0,870 г (8 %) 71.2 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 1-183. Сполуку 1-183 отримували за допомогою способу згідно Прикладу 57. Очищення: Неочищену речовину наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2, 0,5 % АсОН). Отриманий таким чином продукт (100 мг) додатково очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (з 50мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 20,0 % CH₃CN до 50,0 % за 10 хвилин, до 95,0 % за 2 хвилини, знову до 20,0 % за 2 хвилини); детектор: УФ 254, 220 нм. Очищення приводило до одержання 0,046 г (12 % по сполуці 70.1) сполуки 1-183 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 606 (M+Na)⁺ 606. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 1,41 (m, 5H), 1,73 (m, 8H), 2,77 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 4,2 Гц, 9,0 Гц, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 1,5 Гц, 7,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H).

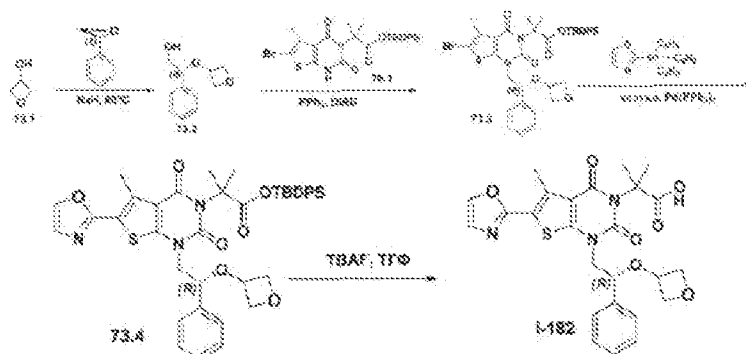
Приклад 72: Синтез 2-[1-[(2R)-2-етокси-2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (1-243).



Синтез сполуки 72.2. Сполуку 72.2 отримували аналогічно до сполуки 57.5 шляхом заміни ізопропанолу на етанол на стадії розкриття епоксидного кільця. Очищення: Неочищений продукт (1,5 г) очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 5,0 % етанолу протягом 12 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Збирали речовину, що виходить з другим піком. Отримували 0,59 г (36 % по сполуці 57.2) сполуки 72.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 1-243. Сполуку 1-243 отримували аналогічно до способу синтезу сполуки 1-158 (Приклад 57). Очищення: колонка з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (100:1). Виділяли білу тверду речовину із загальним 37 % виходом по сполуці 70.1. МС (ІЕР): m/z 514 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,13 (t, J = 6,9 Гц, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,32-3,53 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,06-4,10 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 5,21-5,26 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (t, J = 7,8, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

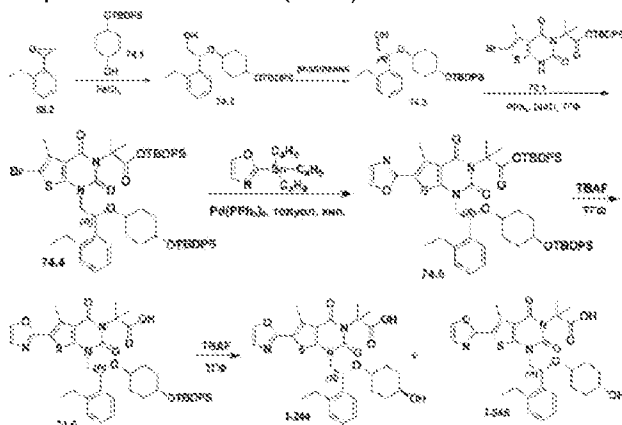
Приклад 73: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1-[(2R)-2-(оксетан-3-ілокси)-2-фенілетил]-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (1-182).



Синтез сполуки 73.2. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали (2S)-2-фенілоксиран (4 г, 33,29 ммоль, 1,00 екв.) і оксетан-3-ол (16 мл). Після цього кількома порціями додавали гідрид натрію (1,3 г, 32,50 ммоль, 1,00 екв., 60 %). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при температурі 80 °С на масляній бані. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл NH₄Cl (нас., водн.). Отриманий розчин екстрагували 2x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням ПЕ/ЕА (8:1). Очищення приводило до одержання 1,6 г (25 %) (2R)-2-(оксетан-3-ілокси)-2-фенілетан-1-олу (73.2) у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 1-182. Сполуку 1-182 отримували аналогічно способу згідно Прикладу 57. Очищення: Неочищений продукт наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (20:1). Отримували 23,6 мг (27 %) сполуки 1-182 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 512 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,83 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,41-3,45 (t, 1H), 3,47-3,56 (t, 1H), 3,89-3,99 (m, 2H), 4,07-4,23 (m, 3H), 4,57-4,61 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 6H), 7,99 (s, 1H).

Приклад 74: Синтез 2-(1-((R)-2-(2-етилфеніл)-2-(((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)оксі)етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (1-244) і Приклад 75: Синтез 2-(1-((R)-2-(2-етилфеніл)-2-(((1S,4S)-4-гідроксициклогексил)оксі)етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (1-245).



Синтез сполуки 74.1. У 1000 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали циклогексан-1,4-діол (20 г, 172,18 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-діоксан (500 мл) і 1H-імідазол (17,58 г, 258,24 ммоль, 1,50 екв.). Після цього по краплях додавали розчин трет-бутил(хлор)дифенілсилану (49,69 г, 180,78 ммоль, 1,05 екв.) в діоксані (100 мл) при перемішуванні при температурі 15 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 15 годин при температурі 15-20 °С. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат розбавляли 200 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x200 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20). Очищення приводило до одержання 32,98 г (54 %) 4-[(трет-бутилдифенілсиліл)оксі]циклогексан-1-олу (74.1) у вигляді білої напівтвердої речовини.

Синтез сполуки 74.2. Сполуку 74.2 отримували аналогічно сполукам 57.4 і 57.5 шляхом заміни ізопропанолу на сполуки 74.1 на стадії розкриття епоксиду. Очищення: Неочищений продукт наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1/10). Отриману таким чином речовину (1,8 г) повторно очищали шляхом препаративної флеш-ВЕРХ в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка: C18 з силікагелем; мобільна фаза:

ацетонітрил/вода = 3/1, підвищуючи з градієнтом до ацетонітрил/вода = 19/1 протягом 30 хвилин; детектор: УФ 220 нм. Отримували 1,64 г 74.2 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Розділення сполуки 74.3. Енантіомери 74.2 (2,09 г) розіляли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і IPA.

Синтез сполуки 74.4. Сполуки 74.4 отримували аналогічно сполуки 57.7. Виділяли світло-жовту маслянисту рідину з 54 % виходом по сполуці 70.1.

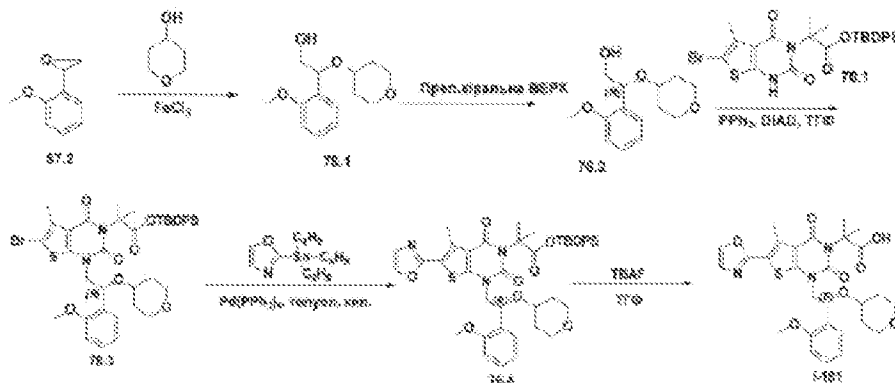
Синтез сполуки 74.6. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 74.5 (486 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (10 мл) і TBAF (120 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом тонкошарової хроматографії з мобільною фазою ДХМ/MeOH/НОАс (30/1/0,15). Отримували 78 мг (21 %) 74.7 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-244 і I-245. В 25 мл колбу з круглим дном поміщали сполуки 74.7 (78 мг, 0,10 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (2 мл) і TBAF (100 мг, 0,38 ммоль, 4,02 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 4 днів при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші ДХМ/MeOH/НОАс (1:16:0,1). Отриманий таким чином продукт (70 мг) додатково очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм, 5 мкм; мобільна фаза: вода (з 50 мм NH_4HCO_3) і CH_3CN (від 5,0 % CH_3CN до 42,0 % за 10 хвилин, до 95,0 % за 2 хвилини, знову до 5,0 % за 2 хвилини); детектор: УФ 254/220 нм. Отримували 10,5 мг (38 %) сполуки I-244 і 4,6 мг (16 %) сполуки I-245, обидві у вигляді білих твердих речовин. МС (ІЕР): m/z 582 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Дані аналізу сполуки I-244: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,99 (1H, s), 7,63-7,60 (1H, m), 7,23-7,22 (4H, m), 5,26-5,22 (1H, dd, $J_1 = 9,0$ Гц, $J_2 = 3,0$ Гц), 4,30-4,25 (1H, d, $J = 12,0$ Гц), 3,70-3,62 (1H, t, $J = 12,0$ Гц), 3,50-3,47 (1H, m), 3,20-3,19 (1H, m), 3,08-2,90 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,80-2,69 (1H, m), 1,83 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,73-1,62 (4H, m), 1,36-1,31 (4H, m), 1,25-1,10 (3H, m).

Дані аналізу сполуки I-245: МС (ІЕР): m/z 582 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 604 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,97 (1H, s), 7,65-7,62 (1H, m), 7,32-7,25 (4H, m), 5,29-5,26 (1H, m), 4,30-4,26 (1H, m), 3,70-3,63 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,19-2,96 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,76-2,63 (1H, m), 1,94 (3H, s), 1,91 (3H, s), 1,81-1,67 (2H, m), 1,53-1,38 (9H, m).

Приклад 76: Синтез 2-[1-[2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілокс)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-181).



Синтез сполуки 76.1. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали оксан-4-ол (86 г, 842,05 ммоль, 2,01 екв.) і FeCl_3 (10 г). Після цього по краплях додавали 57.2 (63 г, 419,51 ммоль, 1,00 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 500 мл H_2O . Отриманий розчин екстрагували 3x1000 мл етилацетату і об'єднували органічні шари. Отриманий розчин екстрагували 3x300 мл хлориду натрію (нас.), органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Це призводило до одержання 22 г (21 %) 76.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 76.2. Енантіомери 76.1 (22 г) поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,2 % TEA) і етанол (0,2 % TEA) (витримували при 10 % етанолу (0,2 % TEA) протягом 13 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 11,4 г (52 %) 76.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 76.3. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 70.1 (12 г, 20,49 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (200 мл), 76.2 (6,2 г, 24,57 ммоль, 1,20 екв.) і DIAD (6,5 г, 32,18 ммоль, 1,57 екв.). Після цього по краплях додавали розчин тріфенілфосфіну (8,4 г, 32,03 ммоль, 1,56 екв.) в

5 тетрагідрофурани (100 мл) при перемішуванні при температурі 0 °С протягом 60 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Це призводило до одержання 17 г (маса неочищеної речовини) 76.3 у вигляді білої твердої речовини.

10 Синтез сполуки 76.4. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 76.3 (17 г, неочищена), толуол (300 мл), Pd(PPh₃)₄ (1,7 г, 1,47 ммоль, 0,07 екв.) і 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазол (8,6 г, 24,02 ммоль, 1,16 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 110 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до отримання 6 г 76.4 у вигляді білої

15 твердої речовини.

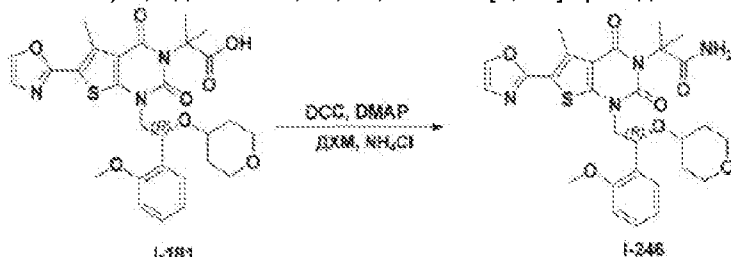
Синтез сполуки I-181. В 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 76.4 (6 г, 7,43 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (100 мл), TBAF (2,3 г, 8,80 ммоль, 1,18 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (50:1). Це призводило до одержання 3,4 г (80 %) сполуки I-181 у вигляді

20 білої твердої речовини.

Очищення: МС (ІЕР): m/z 570 (M+H)⁺, 592 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,22-1,36 (m, 2H), 1,62 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,20-3,39 (m, 3H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85-4,20 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 3H), 8,2 (s, 1H).

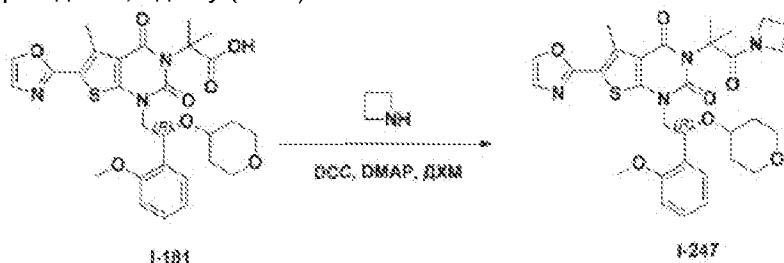
25

Приклад 77: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-246).



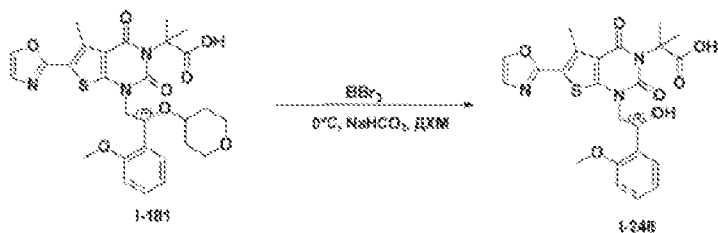
30 Сполуку I-246 отримували із сполуки I-181 у відповідності зі способом згідно Прикладу 4. Очищення: колонка з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (40:1). Виділяли білу тверду речовину з 37 % виходом. МС (ІЕР): m/z 591 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,29-1,36 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,95-4,09 (m, 2H), 5,26-5,31 (t, 1H), 6,78 (шир.s, 1H), 6,97-7,10 (m, 3H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

35 Приклад 78: Синтез 3-[1-(азетидин-1-іл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл]-1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-247).



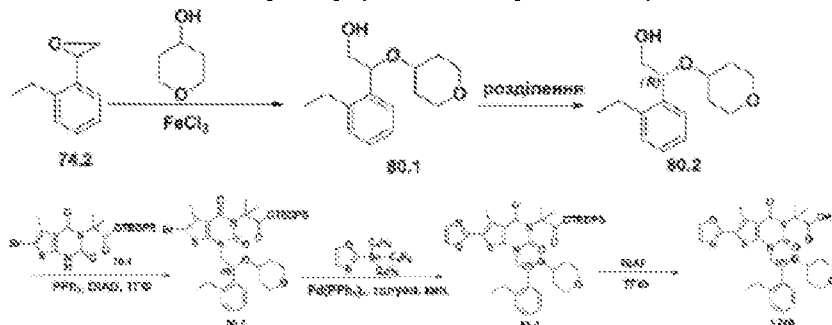
40 Сполуку I-247 отримували із сполуки I-181 і азетидину у відповідності зі способом згідно Прикладу 4. Очищення: МС (ІЕР): m/z 609 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 8,24 (1H, s), 7,48-7,46 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,31-7,29 (1H, t), 7,06-7,00 (2H, m), 5,31-5,29 (1H, m), 3,91-3,89 (2H, m), 3,86-3,81 (4H, m), 3,81 (3H, s), 3,70-3,58 (2H, m), 3,38-3,24 (1H, m), 3,23-3,21 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,14-2,09 (2H, t), 1,64-1,63 (8H, m), 1,40-1,15 (2H, m).

45 Приклад 79: Синтез 2-[1-[(2R)-2-гідрокси-2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-248).



У 50 мл колбу з круглим дном поміщали I-181 (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 екв.), бікарбонат натрію (798 мг, 9,50 ммоль, 50,11 екв.) і дихлорметан (10 мл). Після цього по краплях додавали BBr₃ (476 мг, 10,03 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом тонкошарової хроматографії з мобільною фазою метанол/ДХМ (1:20). Отримували 9,6 мг (11 %) сполуки I-248 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 586 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,79-1,82 (d, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,00-4,05 (m, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 5,14-5,17 (t, 1H), 6,71-6,73 (d, 1H), 6,87-6,90 (t, 1H), 7,07-7,11 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35-7,36 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).

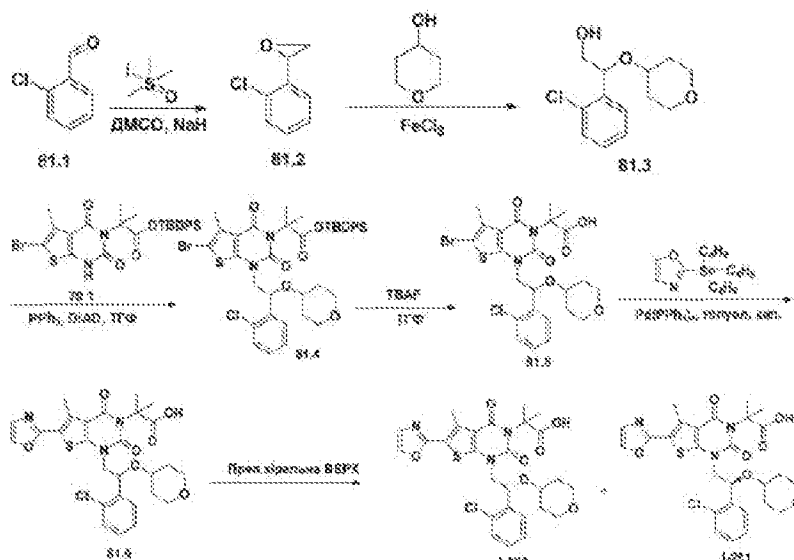
Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-етилфеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-249).



Синтез сполуки 80.2. Сполуку 80.2 отримували згідно способу отримання сполуки 57.5. Очищення: Енантіомери рацемічного продукту (550 мг) поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 5 % етанолу протягом 7 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 300 мг продукту (0,05 % вихід по сполуці 74.2).

Синтез сполуки I-249. Сполуку I-249 отримували у відповідності зі способом згідно Прикладу 57. Очищення: колонка з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (40:1). Отримували 56,6 мг (80 %) сполуки I-249 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 568 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,23-1,28 (t, 3H), 1,40-1,42 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,77-1,81 (d, 6H), 2,72-2,76 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,32-3,62 (m, 6H), 4,26-4,27 (d, 1H), 5,22-5,26 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 4H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,96 (s, 1H).

Приклад 81: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-хлорфеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-250) і Приклад 82: Синтез 2-[1-[(2S)-2-(2-хлорфеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-251).



Синтез сполуки 81.3. Сполуку 81.3 отримували згідно способу, що застосовувався для отримання 57.3, шляхом заміни ізопропанолу на 4-гідроксипіран на стадії розкриття епоксиду. Виділяли світло-жовту рідину із загальним 5 % виходом.

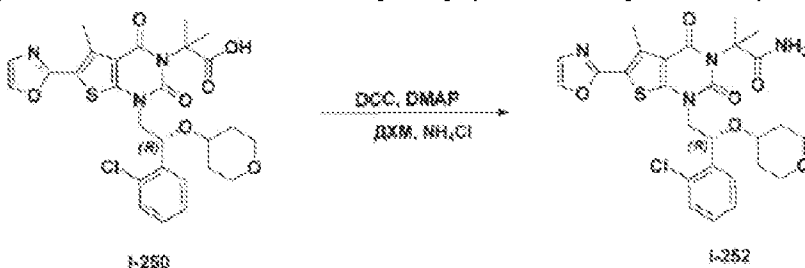
Синтез сполуки 81.6. Сполуку 81.6 отримували з 81.3 і 70.1 відповідно зі способом згідно Прикладу 67. Очищення: Залишок, отриманий в результаті обробки, наносили в колонку з силікагелем і елюювали ДХМ/МеОН = 100:1. Отриманий таким чином продукт повторно очищали шляхом препаративної флеш-ВЕРХ в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка: C18 з силікагелем; мобільна фаза: ацетонітрил: вода = 0: 100, підвищуючи з градієнтом до ацетонітрил: вода = 100: 0 протягом 16 хвилин; детектор: УФ 220 нм. Отримували 40 мг (23 %) 81.6 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполук I-250 і I-251. Енантіомери 81.6 поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IA, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і IPA (витримували при 20 % IPA протягом 22 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 2,8 мг (7 %) сполуки I-250 і 3,5 мг (9 %) I-251 у вигляді білих твердих речовин.

Дані аналізу сполуки I-250 : МС (ІЕР): m/z 574 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Гц), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 5,1 Гц), 7,29 (s, 1H), 5,49 (q, 1H, J = 5,1 Гц), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

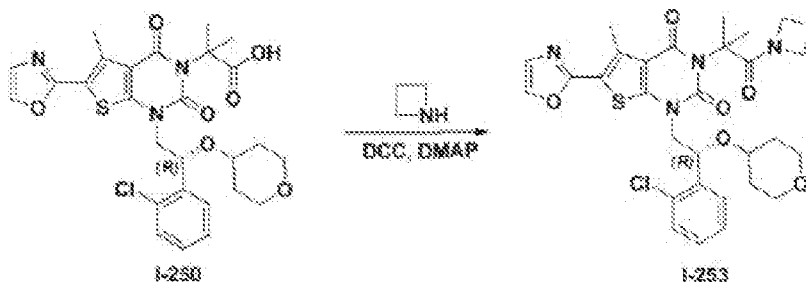
Дані аналізу сполуки I-251 : МС (ІЕР): m/z 574 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Гц), 7,45 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 5,49 (q, 1H, J = 3,3 Гц), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,71-3,49 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Приклад 83: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-хлорфеніл)-2-(оксан-4-ілокс)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-252).



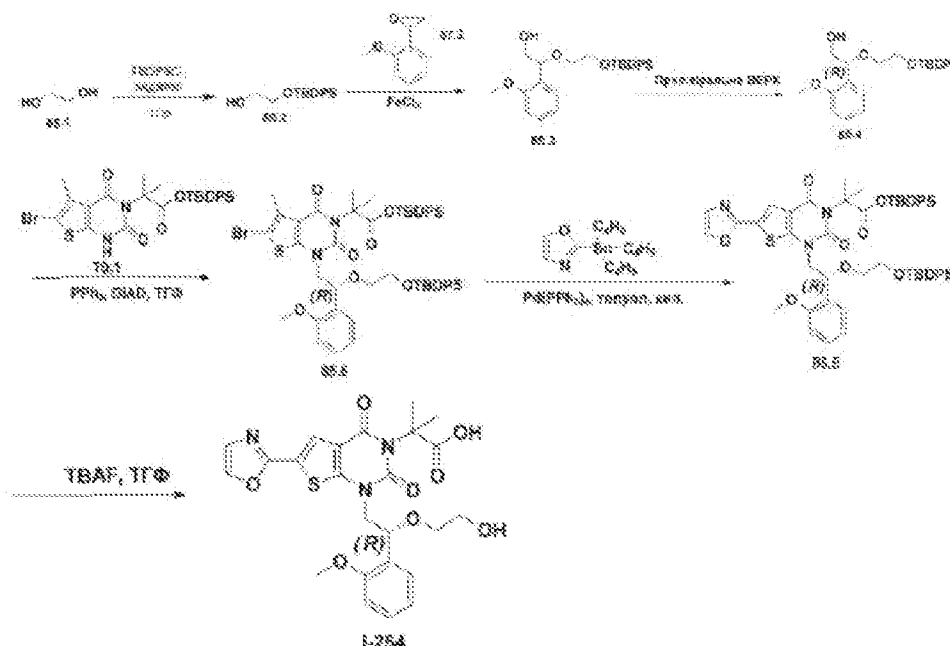
Сполуку I-252 отримували із сполуки I-250 (Приклад 81) і хлориду амонію у відповідності зі способом згідно Прикладу 4. Виділяли білу тверду речовину з 60 % виходом. МС (ІЕР): m/z 595 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,22 (1H, s), 7,70-7,67 (1H, d), 7,49-7,37 (4H, m), 7,30-6,70 (2H, m), 5,35-5,30 (1H, m), 4,30-4,15 (1H, m), 3,90-3,80 (1H, m), 3,54-3,52 (2H, m), 3,40-3,36 (1H, m), 3,32-3,21 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,66-1,60 (8H, m), 1,32-1,24 (2H, m).

Приклад 84: Синтез 3-[1-(азетидин-1-іл)-2-метил-1-оксипропан-2-іл]-1-[(2R)-2-(2-хлорфеніл)-2-(оксан-4-ілокс)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-253).



Сполуку I-253 отримували із сполуки I-250 (Приклад 81) і азетидину у відповідності зі способом згідно Прикладу 4. Виділяли білу тверду речовину з 49 % виходом. МС (ІЕР): m/z 613 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,24 (1H, s), 7,69-7,66 (1H, d), 7,48-7,38 (4H, m), 5,35-5,30 (1H, m), 4,30-4,21 (1H, m), 3,90-3,88 (4H, m), 3,57-3,48 (2H, m), 3,33-3,30 (1H, m), 3,27-3,24 (3H, m), 2,77 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,70-1,61 (8H, m), 1,38-1,25 (2H, m).

Приклад 85: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-гідроксіетокси)-2-(2-метоксифеніл)-етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-254).



Синтез сполуки 85.2. У 2 л з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (800 мл), етан-1,2-діол (40 г, 644,46 ммоль, 1,00 екв.) і імідазол (61,4 г, 901,92 ммоль, 1,40 екв.). Після цього по краплях додавали TBSPSCl (186,3 г) при перемішуванні при температурі 0 °C протягом 30 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Відфільтровували тверді речовини та осад промивали 200 мл ЕА. Отриману суміш промивали 200 мл сольового розчину і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:25). Очищення приводило до одержання 83 г (43 %) 2-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]етан-1-олу (85.2) у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 85.3. Сполуку 85.3 отримували згідно способу, що використовувався для синтезу 57.3, шляхом заміни ізопропанолу на 85.2. Виділяли жовту маслянисту рідину з 5 % виходом.

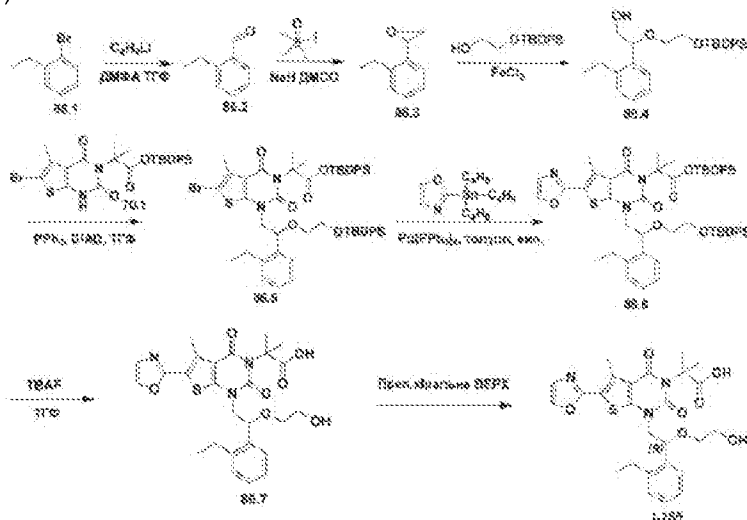
Синтез сполуки 85.4. Енантіомери 85.3 поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 2 мкм; мобільна фаза: гексани і IPA (витримували при 2,0 % IPA протягом 16 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 270 мг (39 %) 85.4 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-254. Сполуку I-254 отримували у відповідності зі способом згідно Прикладу 57. Очищення: Залишок, отриманий в результаті обробки, наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (40:1). Очищення приводило до одержання 14 мг (4 % по сполуці 70.1) сполуки I-254 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 468 ($M-C_2H_5O_2$)⁺, 530 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,65-1,67 (d, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,20-3,39 (m,

1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 5,16-5,21 (t, 1H), 6,78-6,81 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,41-7,44 (d, 1H), 7,95 (s, 1H).

Приклад 86: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-етилфеніл)-2-(2-гідроксіетоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-255).

5

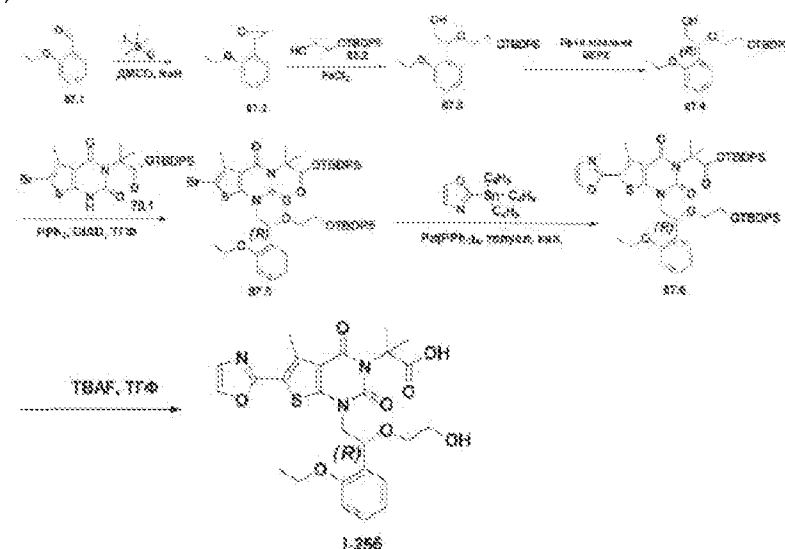


Синтез сполуки 86.5. Сполуку 86.5 отримували аналогічно сполуки 85.3. Виділяли безбарвну маслянисту рідину з 2 % виходом.

Синтез сполуки 86.7. Сполуку 86.7 отримували у відповідності зі способом згідно Прикладу 57. Очищення: залишок, отриманий в результаті обробки, наносили на пластину ТШХ з використанням суміші дихлорметан/метанол/НОАс (40:1:0,1). Очищення приводило до одержання 406 мг (57 % по сполуці 70.1) 86.7 у вигляді білого порошку.

Синтез сполуки I-255. (R)-енантіомер виділяли з 406 мг 86.7 шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах: колонка: CHIRALPAK IA; мобільна фаза: гексани (0,1 % оцтова кислота): IPA = 75:25; детектор: УФ 254 нм. Отримували 44,5 мг сполуки I-255 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 528 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,98 (1H, d, J = 0,6 Гц), 7,62-7,59 (1H, m), 7,31-7,21 (4H, m), 5,19-5,15 (1H, dd, J₁ = 9 Гц, J₂ = 3,3 Гц), 4,26-4,20 (1H, dd, J₁ = 14,7 Гц, J₂ = 3,3 Гц), 3,93-3,85 (1H, dd, J₁ = 14,7 Гц, J₂ = 9 Гц), 3,57-3,53 (2H, m), 3,49-3,40 (1H, m), 2,96-2,87 (1H, m), 2,80-2,70 (4H, m), 1,81 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,30-1,25 (3H, t, J = 7,5 Гц).

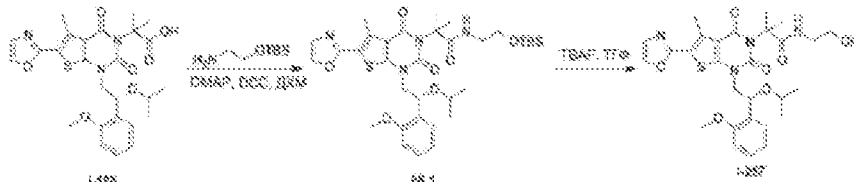
Приклад 87: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-етоксифеніл)-2-(2-гідроксіетоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-256).



Синтез сполуки 87.4. Сполуку 87.4 отримували з 87.1 аналогічно до сполуки 57.5. Виділяли жовту маслянисту рідину із загальним 2 % виходом.

Синтез сполуки I-256. Сполуку I-256 отримували з 87.4 і 70.1 аналогічно способу синтезу сполуки I-158 (Приклад 57). МС (ІЕР): m/z 482 ($M-C_2H_5O_2$)⁺, 544 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,31-1,41 (t, 3H), 1,72-1,74 (d, 2H), 2,77-2,81 (s, 3H), 3,32-3,68 (m, 4H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,21-4,23 (m, 2H), 5,30-5,35 (t, 1H), 6,93-7,31 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,52-7,54 (d, 1H), 7,98 (s, 1H).

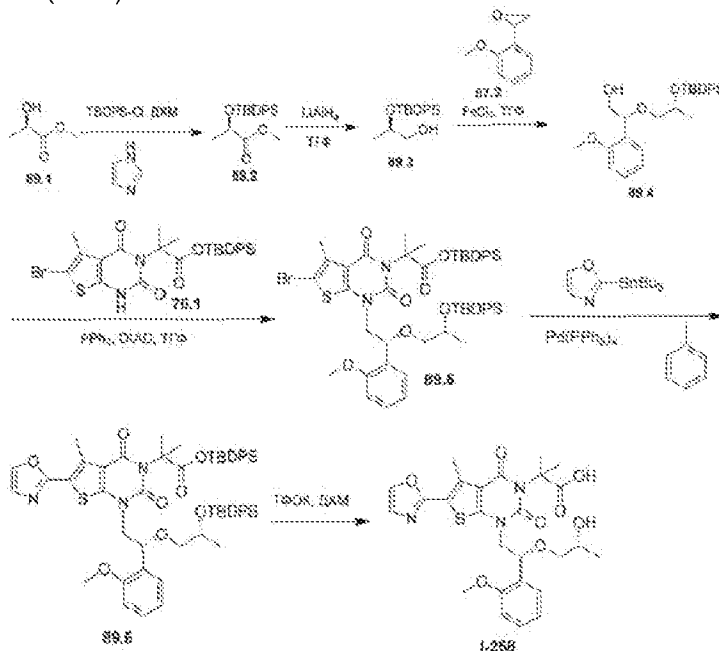
Приклад 88: Синтез N-(2-гідроксіетил)-2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(пропан-2-ілокси)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-257).



Синтез 88.1. Сполуку 88.1 отримували із сполуки I-158 (Приклад 57) аналогічно Прикладу 4. Виділяли білу тверду речовину з 48 % виходом.

Синтез сполуки I-257. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали 88.1 (50 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.), TBAF (20 мг, 0,08 ммоль, 1,05 екв.) і тетрагідрофуран (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом ТШХ з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:1) з отриманням 8 мг (19 %) сполуки I-257 у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 571 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,14-1,15 (m, 6H), 1,71-1,96 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 7,00 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,28-7,33 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,46-7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H).

Приклад 89: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-гідроксипропокс]-2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-258).



Синтез сполуки 89.2. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (100 мл), метил-(2R)-2-гідроксіпропаноат (10 г, 96,06 ммоль, 1,00 екв.) і 1H-імідазол (9,8 г, 143,95 ммоль, 1,50 екв.). Після цього по краплях додавали TBDPSCI (29,1 г, 112,45 ммоль, 1,17 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:50). Очищення приводило до одержання 32 г (97 %) 89.2 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

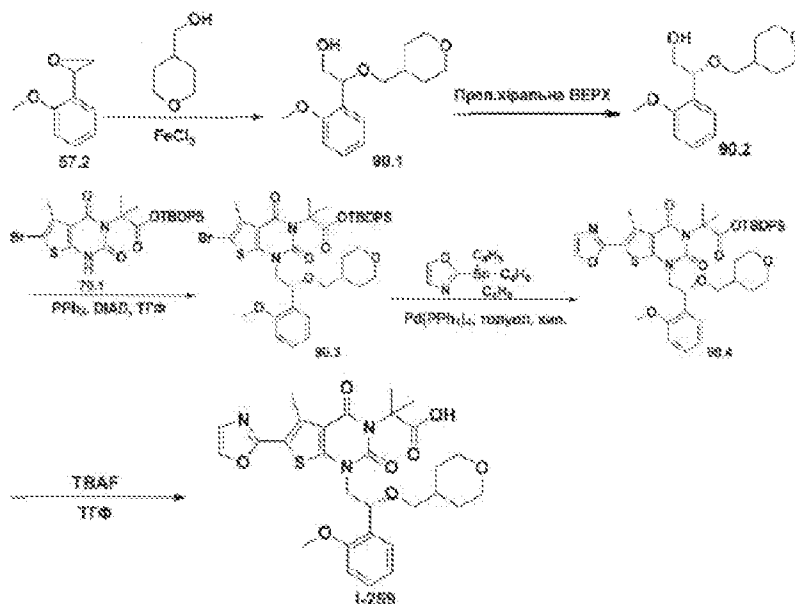
Синтез сполуки 89.3. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (200 мл) і 89.2 (28 г, 81,75 ммоль, 1,00 екв.). Після цього по частинах додавали LiAlH₄ (1,56 г, 41,11 ммоль, 0,50 екв.) при температурі -30 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при температурі -30 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 100 мл

NH₄Cl (нас., водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x200 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:30). Це призводило до одержання 11,8 г (46 %) (2R)-2-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]пропан-1-олу (89.3) у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 89.4. Сполуку 89.4 отримували зі сполуки 57.2 і сполуки 89.3 аналогічно до сполуки 57.3. Виділяли безбарвну маслянисту рідину з 1 % виходом.

Синтез сполуки I-258. Сполуку I-258 отримували з 89.4 і 70.1 аналогічно до способу отримання сполуки 14.5. Виділяли білу тверду речовину з 22 % виходом по сполуці 70.1. МС (ІЕР): m/z 544 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,05 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,79-1,80 (m, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,13-3,18 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 4H), 4,01-4,06 (m, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 5,27-5,31 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,4, 1H), 7,03 (t, J = 7,6, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,6, 1H), 7,98 (s, 1H).

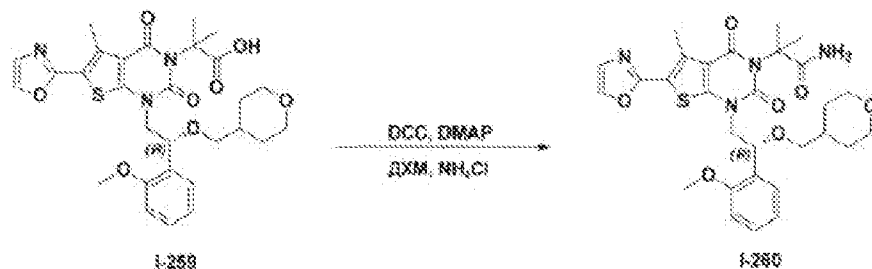
Приклад 90: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілметокси)-етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-259).



Синтез сполуки 90.2. Сполуку 90.2 отримували з 57.2 і (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу аналогічно способу синтезу 57.5. Хіральний поділ: Gilson Gx 281; колонка: Venusil Chiral OD-H, 0,46*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і EtOH (витримували при 5,0 % EtOH протягом 18 хвилин); детектор: УФ 254 нм. Виділяли 970 мг (12 %) безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-259. Сполуку I-259 отримували з 90.2 і 70.1 аналогічно до способу отримання Сполуки I-158 в Прикладі 57. МС (ІЕР): m/z 584 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,13-1,46 (m, 2H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,62-1,80 (m, 7H), 2,76-2,81 (s, 3H), 3,07-3,12 (t, 1H), 3,25-3,56 (m, 3H), 3,82-3,92 (m, 5H), 4,09-4,21 (m, 2H), 5,21-5,26 (t, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,32-7,32 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 8,00 (s, 1H).

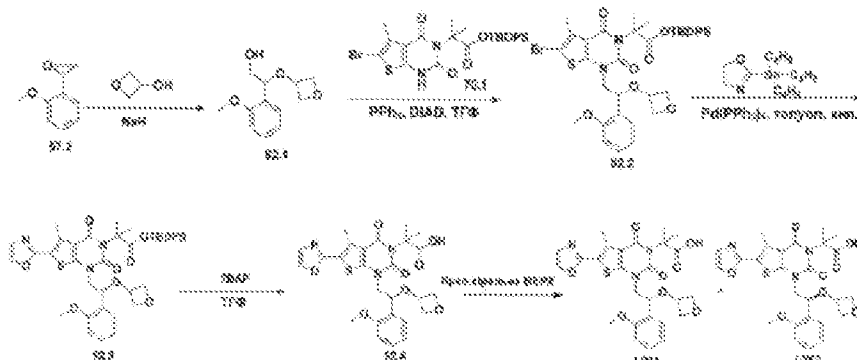
Приклад 91: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілметокси)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-260).



Сполуку I-260 отримували із сполуки I-259 (Приклад 90) у відповідності зі способом згідно Прикладу 4. Виділяли білу тверду речовину з 43 % виходом. МС (ІЕР): m/z 583 (M+H)⁺, 605 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,22 (1H, s), 7,39-7,26 (3H, m), 7,05-6,97 (3H, m), 6,70

(1H, шир.с), 5,12-5,08 (1H, m), 4,07-3,94 (2H, m), 3,78-3,70 (5H, m), 3,19-3,00 (4H, m), 2,73 (3H, s), 1,65-1,64 (7H, m), 1,44-1,36 (2H, m), 1,20-0,99 (2H, m).

Приклад 92: Синтез (R)-2-(1-(2-(2-метоксифеніл)-2-(оксетан-3-ілокси)-етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-261) і Приклад 93: Синтез (S)-2-(1-(2-(2-метоксифеніл)-2-(оксетан-3-ілокси)етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-262).



Синтез сполуки 92.1. Сполуку 92.1 отримували з 57.2 аналогічно до способу отримання 73.2. Виділяли жовту маслянисту рідину з 8 % виходом.

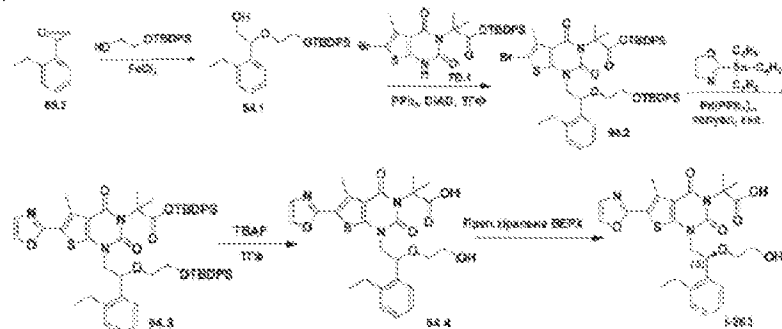
Синтез сполуки 92.4. Сполуку 92.4 отримували з 92.1 і 70.1 аналогічно до способу синтезу сполуки I-158 в Прикладі 57. Виділяли білу тверду речовину з 15 % виходом по сполуці 70.1.

Синтез сполук I-261 і I-262. Енантіомери 92.4 (100 мг) поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ДЕА) і етанол (0,2 % ДЕА) (витримували при 25,0 % етанолу (0,2 % ДЕА) протягом 8 хвилин); детектор: УФ 220/250 нм. Отримували 11,1 мг сполуки I-261 і 10,2 мг сполуки I-262.

Дані аналізу сполуки I-261: МС (ІЕР): m/z 542 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,68-1,69 (d, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 3H), 4,61-4,71 (m, 3H), 6,02 (шир.s, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,42-7,56 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,4 (шир.s, 1H).

Дані аналізу сполуки I-262: МС (ІЕР): m/z 542 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,68-1,69 (d, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 3H), 4,61-4,71 (m, 3H), 6,01 (шир.s, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,42-7,56 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,40 (шир.s, 1H).

Приклад 94: Синтез 2-[1-[(2S)-2-(2-етилфеніл)-2-(2-гідроксіетоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-263).



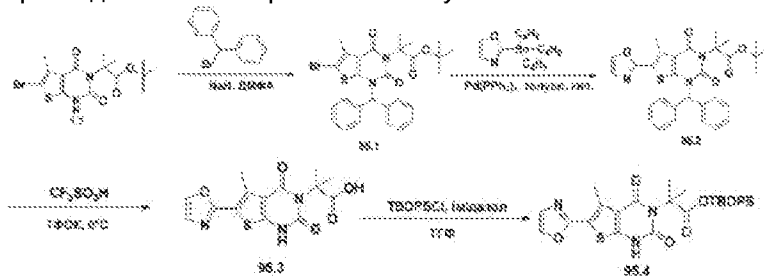
Синтез сполуки 94.1. Сполуку 94.1 отримували з 69.2 за допомогою того ж способу, що і 57.3. Виділяли безбарвну маслянисту рідину з 2 % виходом.

Синтез сполуки 94.4. Сполуку 94.4 отримували з 94.1 і 70.1 за допомогою того ж способу, що і сполуку I-158 в Прикладі 57. Виділяли білий порошок з 57 % виходом.

Виділення сполуки І-263. Енантіомери 94.4 (406 мг) поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах: колонка: CHIRALPAK ІА; мобільна фаза: гексани (0,1 % оцтова кислота): ІРА = 75:25; детектор: УФ 254 нм. Отримували 34,2 мг сполуки І-263 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 528 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): 7,98 (1H, d, J=0,6 Гц), 7,62-7,59 (1H, m), 7,31-7,21 (4H, m), 5,19-5,15 (1H, dd, J₁=9 Гц, J₂=3,3 Гц), 4,26-4,20

(1H, dd, $J_1=14,7$ Гц, $J_2=3,3$ Гц), 3,93-3,85 (1H, dd, $J_1=14,7$ Гц, $J_2=9$ Гц), 3,57-3,53 (2H, m), 3,49-3,40 (1H, m), 2,96-2,87 (1H, m), 2,80-2,70 (4H, m), 1,81 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,30-1,25 (3H, t, $J=7,5$ Гц).

Приклад 95: Синтез проміжної сполуки 95.4.



5

Синтез сполуки 95.1. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 1.7 (5 г, 12,40 ммоль, 1,00 екв.), N,N-диметилформамід (60 мл), [бром(феніл)метил]-бензол (3,966 г, 16,05 ммоль, 1,29 екв.) і гідрід натрію (644,8 мг, 16,12 ммоль, 1,30 екв., 60 %). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 300 мл води. Отриманий розчин екстрагували 4x200 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, промивали 200 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:30). Очищення приводило до одержання 1,93 г (27 %) 95.1 у вигляді жовтої твердої речовини.

10

Синтез сполуки 95.2. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 95.1 (8,15 г, 14,31 ммоль, 1,00 екв.), толуол (40 мл), 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазол (10,024 г, 27,99 ммоль, 1,96 екв.) і Pd(PPh₃)₄ (2,426 г, 2,10 ммоль, 0,15 екв.). Отриманий розчин перемішували в атмосфері N₂ протягом ночі при температурі 110 °C на масляній бані, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 5,5 г (69 %) 95.2 у вигляді коричневого твердої речовини.

15

Синтез сполуки 95.3. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 95.2 (5,5 г, 9,86 ммоль, 1,00 екв.), трифтороцтову кислоту (30 мл) і CF₃SO₃H (2,97 г). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при температурі 0 °C на бані вода/лід, а потім розбавляли 300 мл води. Тверді речовини збирали шляхом фільтрування, а потім розчиняли в 100 мл етанолу. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Тверді речовини збирали шляхом фільтрування з отриманням 2,5 г (76 %) 95.3 у вигляді білої твердої речовини.

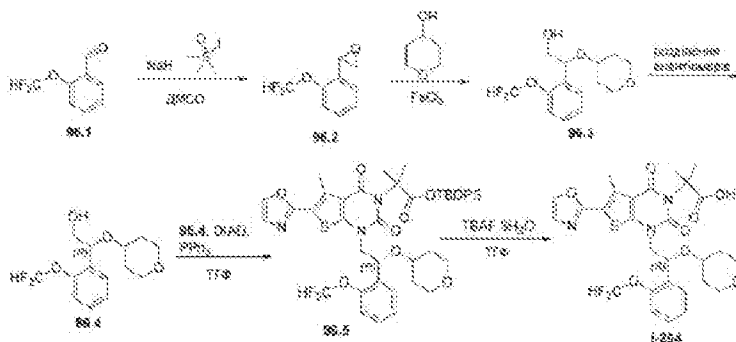
25

Синтез сполуки 95.4. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 95.3 (2,556 г, 7,58 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (20 мл), трет-бутил(хлор)-дифенілсілан (4,181 г, 15, 21 ммоль, 2,00 екв.) і імідазол (1,038 г, 15,26 ммоль, 2,01 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:30). Очищення приводило до одержання 4 г (92 %) 95.4 у вигляді білої твердої речовини.

30

Приклад 96: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(дифторметокси)феніл]-2-(оксан-4-ілокси)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-264).

35

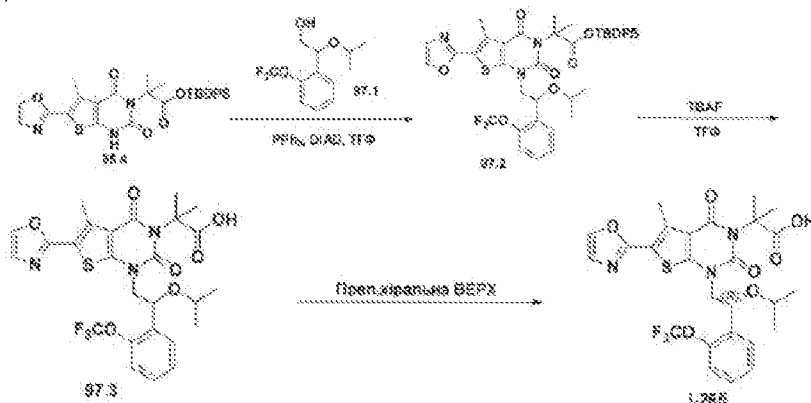


Синтез сполуки 96.4. Сполуку 96.4 отримували з 2-(дифторметокси)-бензальдегіду згідно зі способом синтезу 57.5. Хіральне розділення: Gilson Gx 281: колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 2 % етанолу протягом 13 хвилин); детектор: УФ 254/220 нм. Виділяли 248 мг (загальний 2 % вихід по сполуці 96.1) безбарвної маслянистої рідини.

40

Синтез сполуки I-264. Сполуку I-264 отримували з проміжної сполуки 95.4 і 96.4 аналогічно до сполуки 67.8. Виділяли білу тверду речовину з 20 % виходом по сполуці 95.4. МС (ІЕР): m/z 607 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,23-1,30 (m, 2H), 1,65 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,96-4,18 (m, 2H), 5,26-5,27 (m, 1H), 7,00-7,65 (m, 5H), 8,24 (s, 1H), 12,42 (s, 1H).

Приклад 97: Синтез (R)-2-(1-(2-ізопропокси-2-(2-(трифторметокси)феніл)-етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-265).

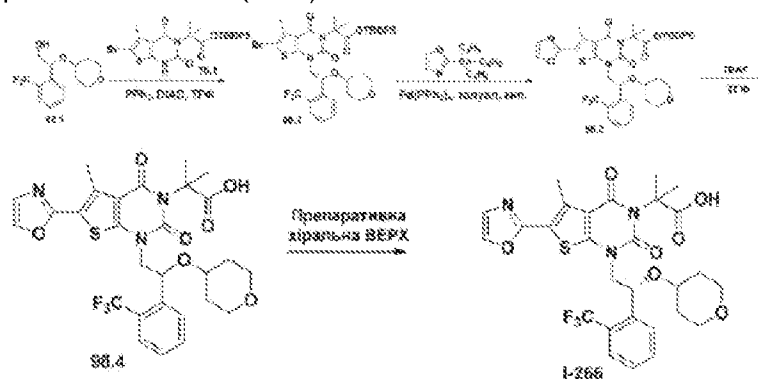


Синтез сполуки 97.1. Сполуку 97.1 отримували з 2-(трифторметокси)-бензальдегіду і ізопропанолу за допомогою того ж способу, що і сполуку 57.3. Виділяли безбарвну маслянисту рідину із загальним 17 % виходом.

Синтез сполуки 97.3. Сполуку 97.3 отримували з 95.4 і 97.1 аналогічно до Прикладу 96. Виділяли білу тверду речовину з 23 % виходом по сполуці 95.4.

Синтез сполуки I-265. R-енантіомер виділяли з 390 мг 97.3 шляхом хіральної препаративної БЕРХ в наступних умовах: Gilson Gx 281; колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТФОК) і IPA (0,1 % ТФОК) (витримували при 4 % IPA (0,1 % ТФОК) протягом 10 хвилин); детектор: УФ 254/220 нм. Отримували 56,2 мг білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 582 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,23 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 5,16 (t, 1H, J = 6,6 Гц), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,65 (d, 6H, J = 1,2 Гц), 0,95 (t, 6H, J = 6,0 Гц).

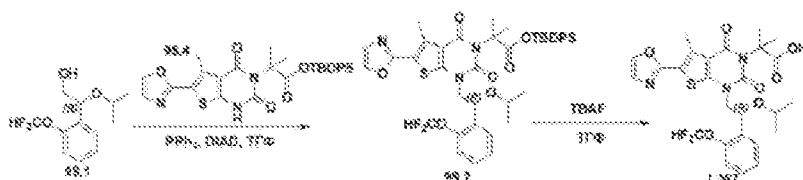
Приклад 98: Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-ілокси)-2-[2-(трифторметил)феніл]етил]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-266)



Сполука 98.1. Сполуку 98.1 отримували з 2-(трифторметокси)-бензальдегіду і оксан-4-олу за допомогою того ж способу, що і сполуку 57.3. Виділяли безбарвну маслянисту рідину з 5 % виходом по 2-(трифторметокси)-бензальдегіду.

Синтез сполуки I-266. Сполуку I-266 отримували з 98.1 і 70.1 аналогічно до Прикладу 97. МС (ІЕР): m/z 608 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): 7,90 (2H, m), 7,71-7,63 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,20 (1H, s), 5,35-5,34 (1H, m), 4,30-4,24 (1H, m), 3,89-3,70 (1H, m), 3,55-3,34 (2H, m), 3,33-3,20 (2H, m), 2,73 (3H, s), 1,71-1,50 (8H, m), 1,37-1,20 (2H, m).

Приклад 99: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(дифторметокси)феніл]-2-(пропан-2-ілокс)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-267).



Синтез сполуки 99.1. Сполуку 99.1 отримували з 2-(дифторметокси)-бензальдегіду і ізопропанолу за допомогою того ж способу, що і сполуку 57.5. Очищення: колонка Venusil chiral OD-H, 0,46*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани: IPA = 98:2; детектор: УФ 220 нм. Виділяли білу тверду речовину з 13 % виходом по 2-(дифторметокси)бензальдегіду.

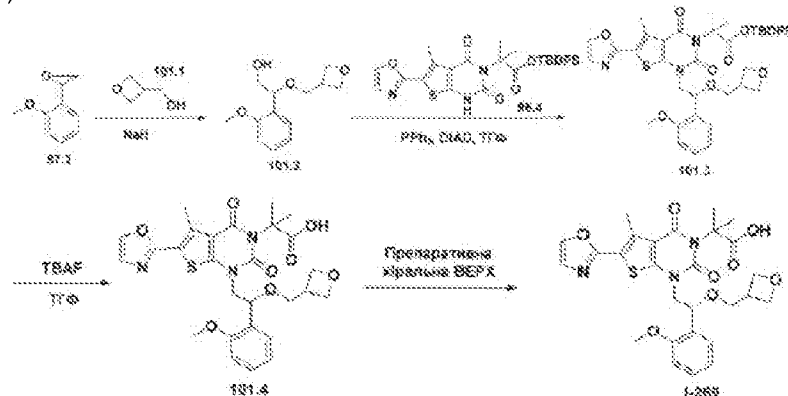
Синтез сполуки 1-267. Сполуку 1-267 отримували з 99.1 і 95.4 аналогічно до сполуки 1-264 (Приклад 96). Виділяли білу тверду речовину з 39 % виходом по сполуці 95.4. МС (ІЕР): m/z 564 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 12,38 (1H, шир.s), 8,23 (1H, s), 7,62-7,61 (1H, d, $J = 1,8$ Гц), 7,60-7,22 (3H, m), 7,20-6,97 (2H, m), 5,20-5,16 (1H, t), 4,04 (2H, m), 3,47-3,33 (1H, m), 2,74 (3H, s), 1,65-1,64 (6H, d, $J = 2,1$ Гц), 0,98-0,93 (6H, m).

Приклад 100: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(дифторметокси)феніл]-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (1-268)



Сполуку 1-268 отримували з 1-267 і хлориду амонію за допомогою способу згідно Прикладу 4. Виділяли білу тверду речовину з 80 % виходом. МС (ІЕР): m/z 563 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 8,22 (1H, s), 7,62-7,60 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,39-7,32 (3H, m), 7,21-6,96 (3H, m), 5,18 (1H, m), 4,03 (2H, m), 3,45-3,41 (1H, m), 2,73 (3H, s), 1,63 (6H, d), 0,96 (6H, d)

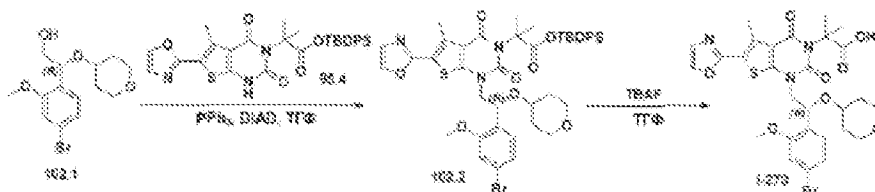
Приклад 101: Синтез (R)-2-[1-(2-(2-метоксифеніл)-2-(оксетан-3-ілметокси)етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл]-2-метилпропанової кислоти (1-269).



Синтез сполуки 101.2. Сполуку 101.1 отримували з 57.2 і комерційно доступного 101.1 аналогічно до 73.2. Виділяли безбарвну маслянисту рідину з 38 % виходом.

Синтез сполуки 1-269. Сполуку 1-269 отримували з 95.4 і 101.2 аналогічно до 1-265 (Приклад 97). Виділяли білу тверду речовину із загальним 2 % виходом по сполуці 95.4. МС (ІЕР): m/z 556 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,70 (d, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,62-3,81 (m, 5H), 4,16-4,23 (m, 3H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,48-4,54 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,43-7,57 (m, 1H), 8,17 (s, 1H).

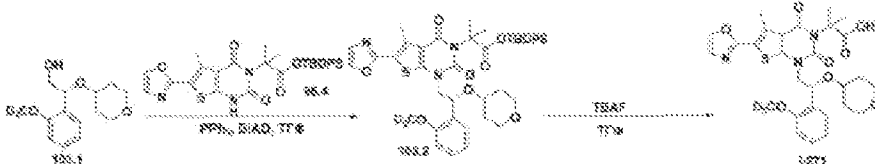
Приклад 102: 2-[1-[(2R)-2-(4-бром-2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанова кислота (1-270).



Синтез сполуки 102.1. Сполуку 102.1 отримували з 4-бром-2-метоксибензальдегіду і оксан-4-олу аналогічно до 57.5. R-енантіомер виділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах: колонка: Chiralcel OJ-H: 0,46*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани: EtOH =

75:25; детектор: 254 нм. Виділяли білу тверду речовину із загальним 2 % виходом.
Синтез сполуки I-270. Сполуку I-270 отримували з 95.4 і 102.1 аналогічно до I-264 (Приклад 96). Виділяли білу тверду речовину із загальним 27 % виходом по сполучі 95.4. МС (ІЕР): m/z 650 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,24 (1H, s), 7,43-7,39 (2H, m), 7,25-7,21 (2H, m), 5,23-5,19 (1H, m), 4,07-3,95 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,59-3,49 (2H, m), 3,32-3,20 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,67-1,64 (8H, m), 1,35-1,31 (2H, m).

Приклад 103: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(d₃)метоксифеніл]-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-271).



Синтез сполуки 103.1. Сполуку 103.1 отримували з 2-(d₃)метоксифеніла і оксан-4-олу аналогічно до 57.5. R-енантіомер виділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H: 21, 1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і EtOH (5 % EtOH протягом 12 хвилин); детектор: 220/254 нм. Виділяли білу тверду речовину із загальним 9 % виходом.

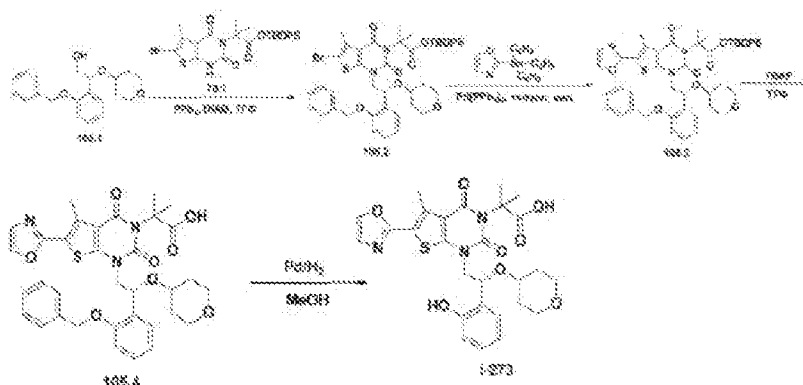
Синтез сполуки I-271. Сполуку I-271 отримували з 95.4 і 103.1 аналогічно до Прикладу 96. Виділяли білу тверду речовину із загальним 42 % виходом по сполучі 95.4. МС (ІЕР): m/z 573 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 12,4 (1H, шир.s), 8,25 (1H, s), 7,50-7,49 (1H, d), 7,39 (1H, m), 7,34-7,28 (1H, m), 7,06-6,99 (2H, m), 5,30-5,26 (1H, m), 4,07-3,80 (2H, m), 3,59-3,48 (2H, m), 3,39-3,32 (1H, m), 3,27-3,20 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,69-1,67 (8H, m), 1,38-1,21 (2H, m).

Приклад 104: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(d₃)метоксифеніл]-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-272).



Сполуку I-272 отримували з I-271 (Приклад 103) і хлориду амонію за допомогою способу згідно Прикладу 4. Виділяли білу тверду речовину з 57 % виходом. МС (ІЕР): m/z 594 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 1,20-1,33 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,94-4,04 (m, 2H), 5,26-5,31 (s, 1H), 6,99-7,06 (m, 4H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,47-7,50 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

Приклад 105: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-гідроксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-273).

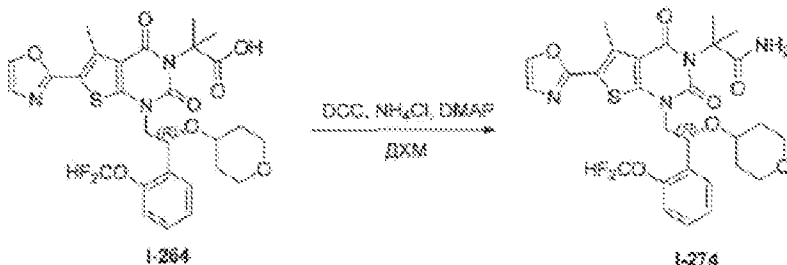


Синтез сполуки 105.1. Сполуку 105.1 отримували з 2-(бензилокси)-бензальдегіду і оксан-4-олу аналогічно до 57.5. R-енантіомер виділяли шляхом препаративної SFC в наступних умовах: колонка: Chiralpak AD-H, 2*25 см; мобільна фаза: CO₂ (75 %), етанол (25 %); детектор: УФ 254

Синтез сполуки 105.4. Сполуку 105.4 отримували з 70.1 і 105.1 аналогічно до Прикладу 57. Виділяли білу тверду речовину із загальним 25 % виходом по сполуці 70.1.

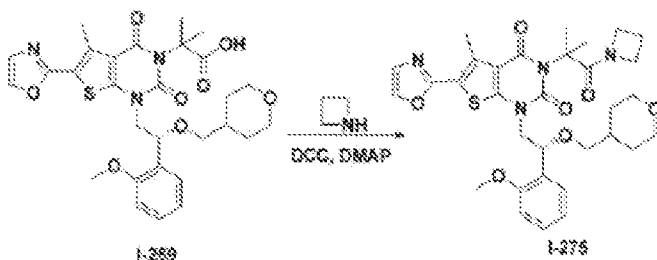
Синтез сполуки I-273. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 105.4 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) і метанол (20 мл). Після цього додавали паладій на вуглецевій підкладці (20 мг). Колбу вакуумували і тричі продували азотом, після чого продували воднем. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. Тверді речовини збирали шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом тонкошарової хроматографії з мобільною фазою дихлорметан/MeOH/HOAc (30:1:0,15). Отримували 35,7 мг (41 %) I-273 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 556 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,18-1,34 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,12-3,35 (m, 3H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H).

Приклад 106: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(дифторметокси)феніл]-2-(оксан-4-ілокси)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-274).



Сполуку I-274 отримували з I-264 (Приклад 96) і хлориду амонію аналогічно до Прикладу 4. Виділяли 63,4 мг білої твердої речовини з 57 % виходом. МС (ІЕР): m/z 627 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 1,24-1,34 (m, 2H), 1,63-1,65 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 5,27 (m, 1H), 6,98 (шир.s, 1H), 6,98 (шир.s, 1H), 7,18 (шир.s, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,34-7,47 (m, 3H), 7,62-7,64 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

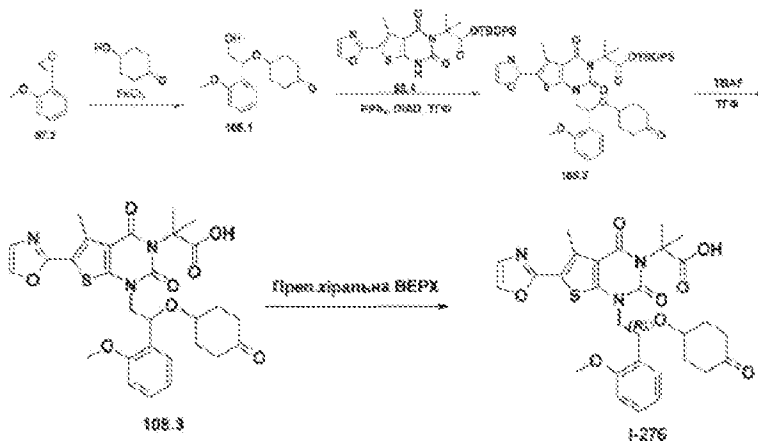
Приклад 107: Синтез 3-[1-(азетидин-1-іл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл]-1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілметокси)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-275).



Сполуку I-275 отримували з I-259 (Приклад 90) і азетидіну аналогічно до Прикладу 4. Замість круглодонної колби використовували герметичну пробірку. Виділяли 46,8 мг білої твердої

речовини з 44 % виходом. МС (ІЕР): m/z 623 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 8,23 (1H, s), 7,40-7,28 (3H, m), 7,06-7,00 (2H, m), 5,14-5,09 (1H, t), 4,09 (1H, m), 3,87-3,84 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,78-3,69 (2H, m), 3,19-3,11 (3H, m), 3,06-3,00 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,14-2,09 (2H, m), 1,63-1,61 (6H, d), 1,44-1,35 (2H, m), 1,10-1,03 (2H, m).

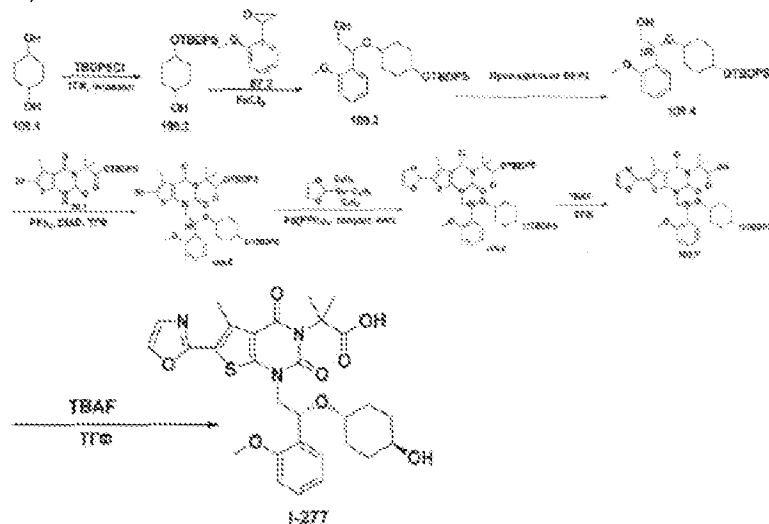
- 5 Приклад 108: Синтез (R)-2-(1-(2-(2-метоксифеніл)-2-((4-оксоциклогексил)-оксі)етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-276).



- 10 Синтез сполуки 108.1. Сполуку 108.1 синтезували з 57.2 та 4-гідроксициклогексан-1-ону за допомогою способу синтезу сполуки 57.3. Виділяли 400 мг безбарвної маслянистої рідини з 5 % виходом.

- 15 Синтез сполуки I-276. Сполуку I-276 отримували з 108.1 і 95.4 аналогічно до Прикладу 97. Виділяли 7,7 мг (1 % по сполуці 95.4) білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 582 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,64-1,78 (m, 10H), 2,06-2,20 (m, 3H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 5,31-5,35 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,52-7,42 (d, 1H), 8,23 (s, 6H), 12,42 (s, 1H).

Приклад 109: 2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанова кислота (I-277).



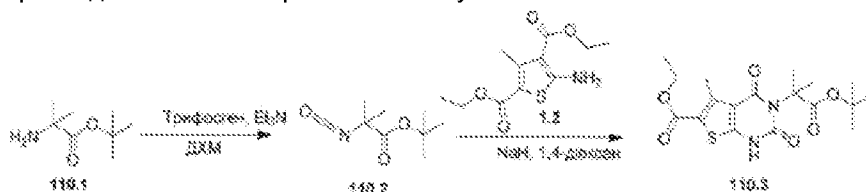
- 20 Синтез сполуки 109.2. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали циклогексан-1,4-діол (20 г, 172,18 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-діоксан (500 мл) і 1H-імідазол (17,58 г, 258,24 ммоль, 1,50 екв.). Після цього по краплях додавали розчин трет-бутил(хлор)дифенілсілану (49,69 г, 180,78 ммоль, 1,05 екв.) в діоксані (100 мл) при перемішуванні при температурі 15 °С.
- 25 Отриманий розчин перемішували протягом 15 годин при температурі 15-20 °С. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат розбавляли у 200 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x200 мл етилацетату і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20). Очищення приводило до одержання 32,98 г (54 %) 109.2 у вигляді білої напівтвердої речовини.
- 30

Синтез сполуки 109.4. Сполуку 109.4 отримували з 109.2 і 57.2 за допомогою способу синтезу 57.5. Очищення: хіральна препаративна ВЕРХ в наступних умовах (Gilson): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 5 % етанолу протягом 15 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм.

Синтез сполуки 109.7. Сполуку 109.7 отримували з 70.1 і 109.4 аналогічно до Прикладу 57. Виділяли білу тверду речовину з 14 % виходом по сполуці 70.1.

Синтез сполуки I-277. В 10 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 109.7 (100 мг, 0,12 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл). Додавали TBAF (127 мг) і отриманий розчин перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом препаративної ТШХ, елюючи сумішшю метанол/ДХМ/НОАс (10:200:1). Отримували 7,8 мг (11 %) сполуки I-277 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 584 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,88-0,94 (m, 1H), 1,01-1,29 (m, 3H), 1,48-1,84 (m, 10H), 2,70 (s, 3H), 2,97-3,22 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 5,24-5,29 (t, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 7,15-7,20 (t, 2H), 7,41-7,44 (d, 1H), 7,86 (s, 1H).

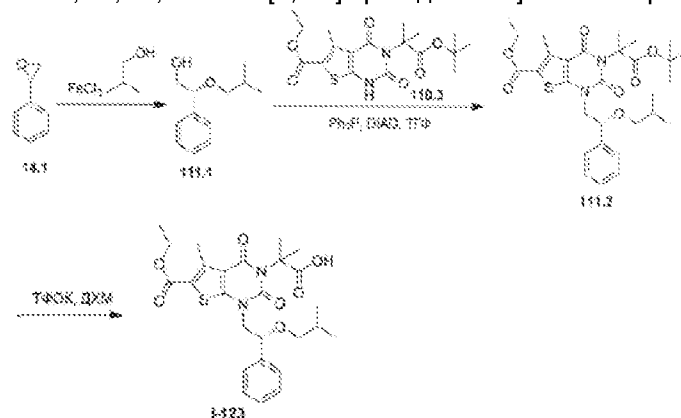
Приклад 110: Синтез проміжної сполуки 110.3.



Синтез сполуки 110.2. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали розчин трет-бутил-2-аміно-2-метилпропаноату (1,2 г, 7,54 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (20 мл). Після цього по частинах додавали дитрихлорметилкарбонат (750 мг, 2,53 ммоль, 0,34 екв.) при температурі 0 °С. Через 30 хвилин по краплях додавали триетиламін (2,3 г, 22,73 ммоль, 3,02 екв.) при перемішуванні. Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли 20 мл диетилового ефіру. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення приводило до одержання 1,4 г (маса неочищеної речовини) трет-бутил-2-ізоціанати-2-метилпропаноату (110.2) у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез проміжної сполуки 110.3. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали розчин 1.2 (1,62 г, 6,30 ммоль, 1,00 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл). Після цього додавали гідрид натрію (280 мг, 7,00 ммоль, 1,11 екв., 60 %) при температурі 10 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. До отриманої суміші по краплях додавали розчин 110.2 (1,4 г, 7,56 ммоль, 1,20 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) при перемішуванні при температурі 10 °С. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім нагрівали до температури 100 °С при перемішуванні протягом ночі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 30 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 0,2 г (маса неочищеної речовини) проміжної сполуки 110.3 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

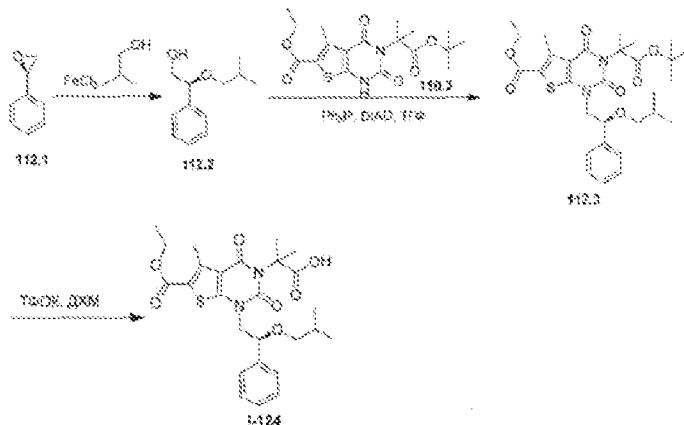
Приклад 111: 2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-1-[(2R)-2-(2-метилпропокси)-2-фенілетил]-2,4-діоксо-1H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанова кислота (I-123).



Синтез сполуки 111.1. Сполуку 111.1 отримували з метилпропан-1-олу і 14.1 аналогічно способу синтезу сполуки 57.3. Виділяли 111.1 у вигляді безбарвної маслянистої рідини з 68 % виходом.

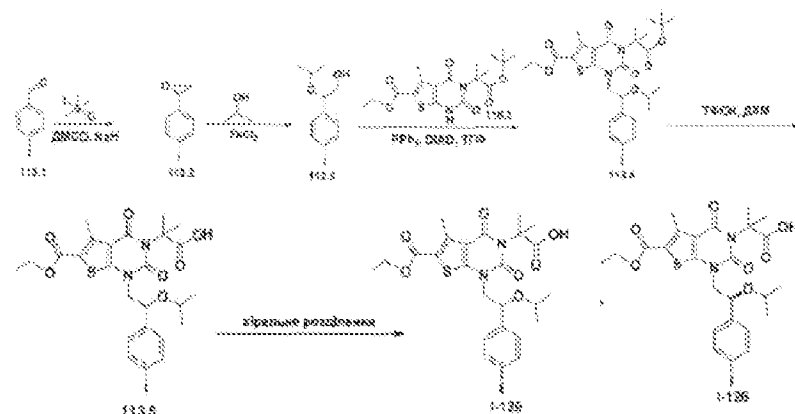
Синтез Сполуки I-123. Сполуку I-123 отримували з 111.1 і 110.3 аналогічно до сполуки 2.5. Неочищений продукт (150 мг) очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (0,1 % ТФОК) (витримували при 5,0 % етанолу (0,1 % ТФОК) протягом 15 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Виділяли 33,7 мг світло-коричневого твердої речовини з 12 % виходом по сполуці 110.3. МС (ІЕР): m/z 517 ($M+H$)⁺, 539 ($M+Na$)⁺, 580 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃CN): δ 0,67-0,73 (m, 6H), 1,31 (t, J = 6,9, 3H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,70 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,93-3,09 (m, 2H), 3,79-3,87 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 4,28 (q, J = 7,2, 2H), 4,69-4,73 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 5H).

Приклад 112: 2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-1-[(2S)-2-(2-метилпропокси)-2-фенілетил]-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанова кислота (I-124).



Сполуку I-124 отримували з 112.1 і 110.3 аналогічно до Прикладу 111. Виділяли 22.2 мг (10 % по сполуці 110.3) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 517 ($M+H$)⁺, 539 ($M+Na$)⁺, 580 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 0,64-0,72 (m, 6H), 1,31 (t, J = 6,9, 3H), 1,65 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,25 (q, J = 7,2, 2H), 4,64-4,68 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 5H).

Приклад 113: Синтез (R)-2-(6-(етоксикарбоніл)-1-(2-(4-йодфеніл)-2-ізопропоксиетил)-5-метил-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-129) і Приклад 114: Синтез (S)-2-(6-(етоксикарбоніл)-1-(2-(4-йодфеніл)-2-ізопропоксиетил)-5-метил-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-126).



Синтез сполуки 113.3. Сполуку 113.3 отримували аналогічно до сполуки 57.3. Виділяли 1,036 г (59 % по сполуці 113.1) у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 113.5. Сполуку 113.5 отримували аналогічно до сполуки 2.5. Виділяли 1,2 г білої твердої речовини з 79 % виходом по сполуці 110.3.

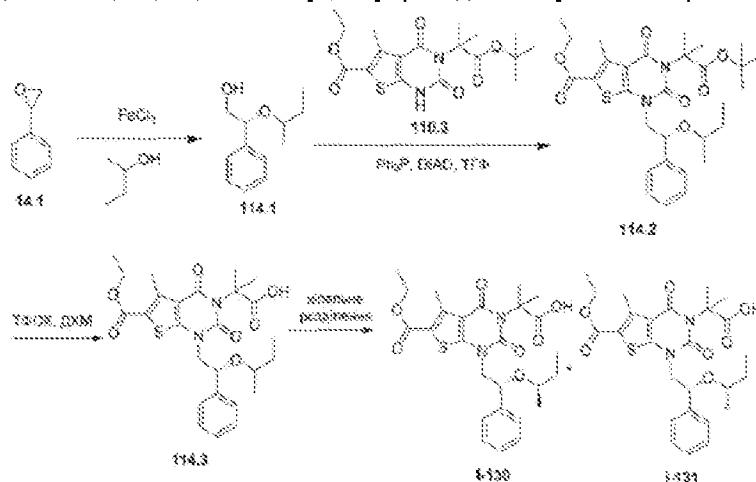
Синтез сполук I-129 і I-126. Енантіомери 113.5 (1,2 г) розділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 15,0 % етанолу протягом 23 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 325,8 мг I-129 (tR = 18,56 хв) і 325,7 мг I-126 (tR = 13,09 хв) у вигляді білих твердих речовин.

Дані аналізу сполуки I-129: МС (ІЕР): m/z 629 ($M+H$)⁺, 692 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,89 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 12,3 (шир.s, 1H).

Дані аналізу сполуки I-126: МС (ІЕР): m/z 629 ($M+H$)⁺, 692 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,89 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 12,3 (шир.s, 1H).

Приклад 114: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-бутан-2-ілокси]-2-фенілетил]-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-130) і

Приклад 115: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-бутан-2-ілокси]-2-фенілетил]-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-131).



Синтез сполуки 114.1. Сполуку 114.1 отримували з 14.1 аналогічно до сполуки 57.3. Виділяли 1,3 г (40 %) безбарвної маслянистої рідини.

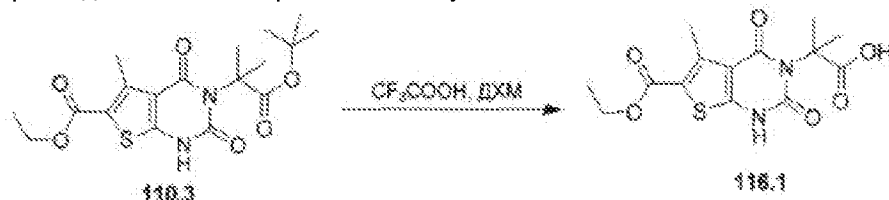
Синтез сполуки 114.3. Сполуку 114.3 отримували аналогічно до сполуки 2.5. Виділяли 320 мг білої твердої речовини з 77 % виходом по сполуці 110.3.

Синтез сполук I-130 і I-131. Енантіомери 114.3 розділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson): колонка: Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, 2,12*25, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТФОК) і етанол (витримували при 5,0 % етанолу протягом 22 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Сполуку I-130 елюювали першою і виділяли з 65 % виходом (117,4 мг) у вигляді білої твердої речовини. Сполуку I-131 елюювали другою і виділяли з 54 % виходом (97,2 мг) у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу сполуки I-130: МС (ІЕР) m/z 517 ($M+H$)⁺, 539 ($M+Na$)⁺, 580 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,66 (t, J = 6,9, 3H), 0,91 (d, J = 6,3, 3H), 1,26-1,35 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,5, 3H), 1,75-1,77 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,2, 2H), 7,29-7,43 (m, 5H).

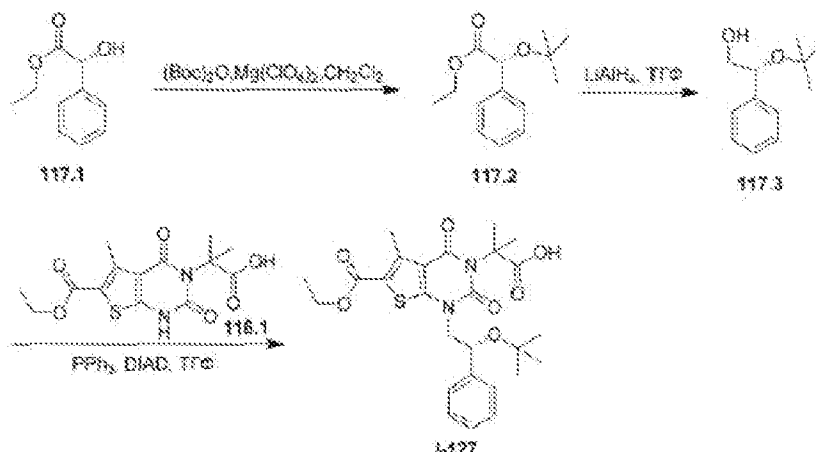
Дані аналізу сполуки I-131 : МС (ІЕР): m/z 517 ($M+H$)⁺, 539 ($M+Na$)⁺, 580 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,66 (t, J = 6,9, 3H), 0,91 (d, J = 6,3, 3H), 1,26-1,35 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,5, 3H), 1,75-1,77 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,2, 2H), 7,29-7,43 (m, 5H).

Приклад 116: Синтез проміжної сполуки 116.1.



У 25 мл колбу з круглим дном поміщали 110.3 (500 мг, 1,26 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (10 мл) і CF₃COOH (3 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 0,409 г (95%) проміжної сполуки 116.1 у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 117: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(трет-бутокси)-2-фенілетил]-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-127).

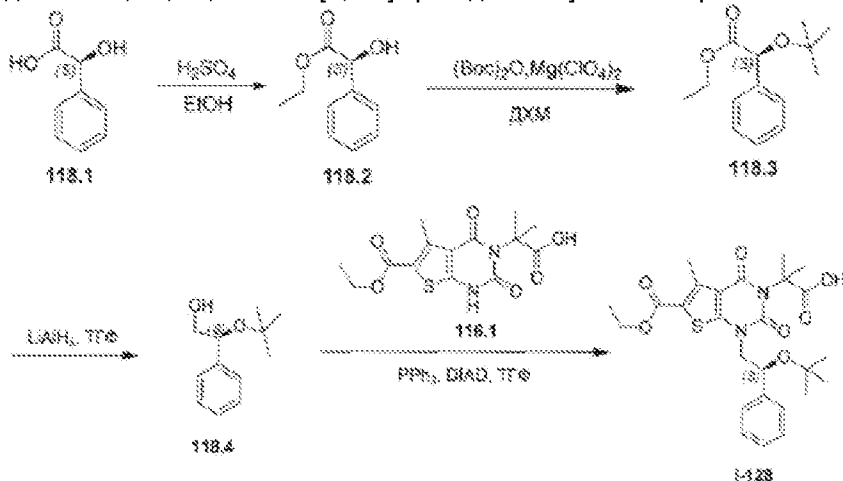


Синтез сполуки 117.2. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали етил-(2R)-2-гідрокси-2-фенілацетат (117.1, 5 г, 27,75 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (50 мл), $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (0,619 г, 0,10 екв.) і $(\text{Boc})_2\text{O}$ (13,912 г, 63,74 ммоль, 2,30 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 40 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання води. Отриманий розчин екстрагували етилацетатом, органічні шари об'єднували, сушили та концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням ЕА/ПЕ (1:25). Очищення приводило до одержання 2,5 г (38 %) етил-(2R)-2-(трет-бутокси)-2-фенілацетату (117.2) у вигляді світло-жовтої рідини.

Синтез сполуки 117.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (10 мл), 117.2 (500 мг, 2,12 ммоль, 1,00 екв.) і LiAlH_4 (81 мг, 2,13 ммоль, 1,01 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі 0 °С на бані вода/лід. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл етилацетату. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 0,38 г (92 %) (2R)-2-(трет-бутокси)-2-фенілетан-1-олу (117.3) у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-127. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 116.1 (200 мг, 0,59 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (30 мл), DIAD (238 мг, 1,18 ммоль, 2,00 екв.), PPh_3 (309 мг, 1,18 ммоль, 2,00 екв.) і 117.3 (114 мг, 0,59 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/гексан (1:25). Отриманий таким чином продукт (100 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: Xbridge Prep Phenyl 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (0,05 % NH_4HCO_3) і CH_3CN (від 6,0 % CH_3CN до 50,0 % за 10 хвилин); детектор: 220/254 нм. Отримували 24,9 мг (8 %) сполуки I-127 у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): m/z 517 ($\text{M}+\text{H}^+$); 443 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$)⁺. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,94 (s, 9H), 1,22-1,27 (t, 3H), 1,58-1,61 (d, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,80-3,86 (q, 2H), 4,19-4,24 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 7,09-7,46 (m, 5H), 12,38-12,51 (s, 1H).

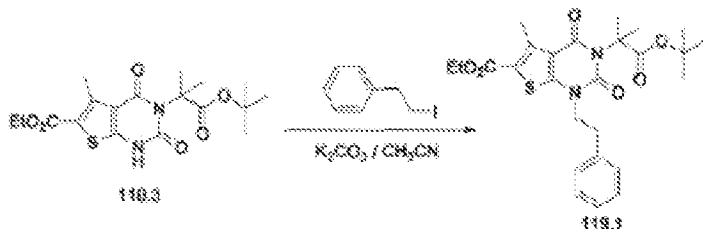
Приклад 118: Синтез 2-[1-[(2S)-2-(трет-бутокси)-2-фенілетил]-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-128).



Синтез сполуки 118.4. Сполуку 118.4 отримували з 118.1 аналогічно до сполуки 117.3. Виділяли 220 мг білої твердої речовини із загальним 16 % виходом.

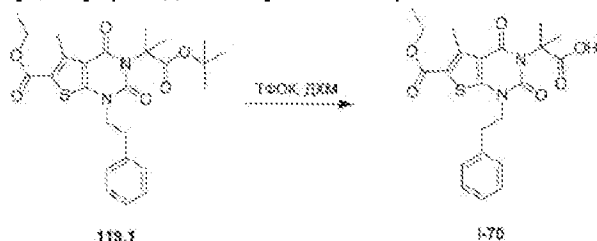
Синтез сполуки I-128. Сполуку I-128 отримували з 118.4 і 116.1 аналогічно до Прикладу 117. МС (IEP): m/z 517 ($M+H$)⁺, 443 ($M-C_4H_9O$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0,94 (s, 9H), 1,22-1,27 (t, 3H), 1,59-1,61 (d, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,79-3,82 (q, 2H), 4,19-4,26 (q, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 7,09-7,43 (m, 5H), 12,382 (s, 1H).

Приклад 119: Синтез проміжної сполуки 119.1.



Синтез сполуки 119.1. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 118.3 (1 г, 2,52 ммоль, 1,00 екв.), CH_3CN (50 мл), карбонат калію (1,045 г, 7,56 ммоль, 3, 00 екв.) і (2-йодетил)бензол (1,172 г, 5,05 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при температурі 80 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням ЕА/ПЕ (1:100-1:15). Очищення приводило до одержання 1,24 г (98 %) 119.1 у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 120: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-70).



Сполуку I-70 синтезували згідно способу отримання проміжної сполуки 116.1. Виділяли 50 мг білої твердої речовини з 38 % виходом. МС (IEP): m/z 445 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 1,29 (t, J = 9,6 Гц, 3H), 1,63 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,98 (t, J = 9,6 Гц, 2H), 4,07 (t, J = 9,6 Гц, 2H), 4,27 (q, J = 9,6 Гц, 2H), 7,19-7,31 (m, 5H), 12,40 (s, 1H).

Приклад 121: Синтез проміжної сполуки 121.3.



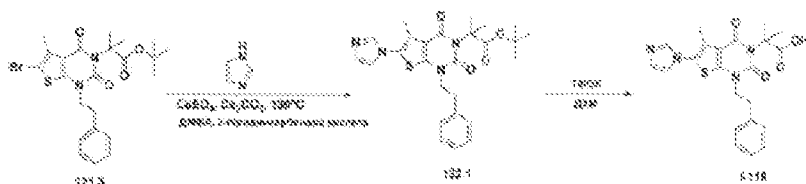
Синтез сполуки 121.1. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 119.1 (1,017 г, 2,03 ммоль, 1,00 екв.) і метанол (40 мл). Потім по краплях додавали розчин гідроксиду натрію (162 мг, 4,05 ммоль, 2,00 екв.) у воді (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання HCl (водн.). Отриманий розчин екстрагували етилацетатом, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали шляхом перекристалізації з суміші ЕА/ПЕ у співвідношенні 1:4. Отримували 0,578 г (60 %) 121.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 121.2. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 121.1 (578 мг, 1,22 ммоль, 1,00 екв.), NMP (40 мл), карбонат калію (169 мг, 1,22 ммоль, 1,00 екв.) і AgOAc (0,204 г). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі 110 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання води. Отриманий розчин екстрагували етилацетатом, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням ЕА/ПЕ (1:25). Очищення приводило до одержання 0,445 г (85 %) 121.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 121.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 121.2 (445 мг, 1,04 ммоль, 1,00 екв.), оцтову кислоту (5 мл) і CH_3COONa (0,170 г). Потім по краплях додавали Br_2 (167 мг, 1,04 ммоль, 1,01 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з

використанням ЕА/ПЕ (1:25). Очищення приводило до одержання 0,502 г (95 %) проміжної сполуки 121.3 у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 122: Синтез 2-[6-(1H-імідазол-1-іл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-118).



5

Синтез сполуки 122.1. У 10 мл герметичну пробірку, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали розчин 121.3 (200 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.) в N,N-диметилформаміді (5 мл), 1H-імідазол (200 мг, 2,94 ммоль, 7,45 екв.), піридин-2-карбонову кислоту (50 мг, 0,41 ммоль, 1,03 екв.), CuSO₄ (100 мг, 0,63 ммоль, 1,60 екв.) і Cs₂CO₃ (400 мг, 1,23 ммоль, 3,11 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 140 °C. Потім реакцію гасили шляхом додавання 5 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x5 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 166 мг (85 %) 122.1 у вигляді коричневої маслянистої рідини.

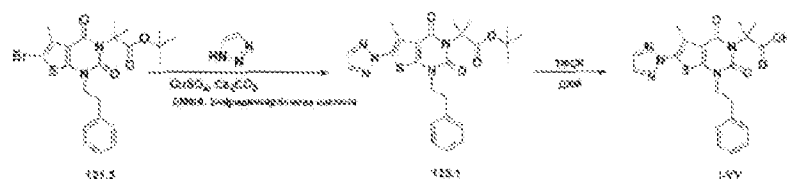
10

15

Синтез сполуки I-118. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 122.1 (166 мг, 0,34 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (10 мл) і трифтороцтову кислоту (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (50:1). Очищення приводило до одержання 121,7 мг (83 %) I-118 у вигляді жовтої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 439 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 1,61 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,95 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,00 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,47-7,16 (m, 5H), 7,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 12,38 (шир.s, 1H).

20

Приклад 123: Синтез 2-метил-2-[5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-122).

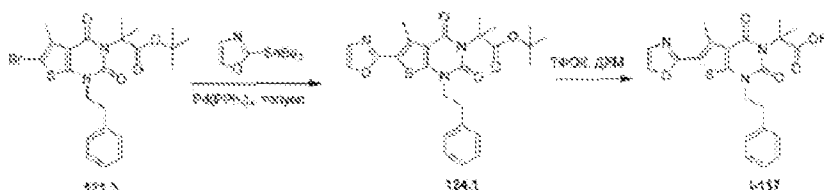


25

Сполуку I-122 отримували з 1H-1,2,3-триазолу і проміжної сполуки 121.3 у відповідності зі способом згідно Прикладу 122. Виділяли 20,6 мг білої твердої речовини з 5 % виходом по сполуці 123.1. МС (ІЕР): m/z 440 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 1,75 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,05 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,08 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,26-7,12 (m, 5H), 7,91 (s, 1H).

30

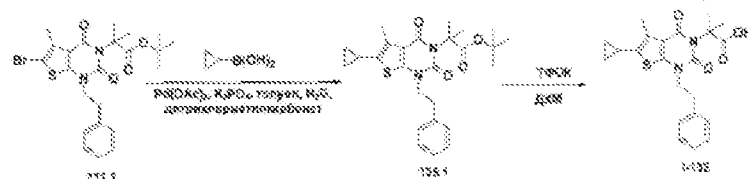
Приклад 124: Синтез 2-метил-2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-117).



35

Сполуку I-117 отримували з 121.3 аналогічно до способу згідно Прикладу 7. МС (ІЕР): m/z 440 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,79 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,11 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,15 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 5H), 7,96 (s, 1H).

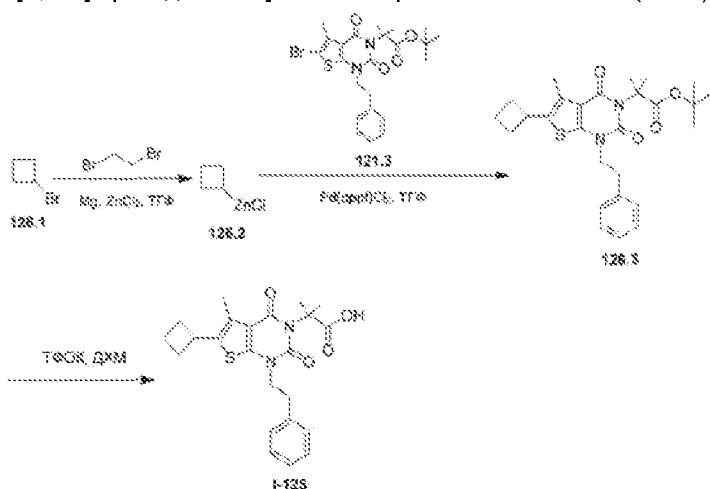
Приклад 125: Синтез 2-[6-циклопропіл-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-132).



Синтез сполуки 125.1. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 121.3 (200 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.), циклопропілборонову кислоту (200 мг, 2,33 ммоль, 5,91 екв.), дитрихлорметилкарбонат (20 мг, 0,07 ммоль, 0,17 екв.), K_3PO_4 (300 мг, 1,41 ммоль, 3,59 екв.), $Pd(OAc)_2$ (10 мг, 0,04 ммоль, 0,11 екв.), воду (0,5 мл) і толуол (20 мл). Отриманий розчин нагрівали до температури зворотної конденсації протягом 2 годин, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 170 мг білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-132. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали 125.1 (170 мг, 0,36 ммоль, 1,00 екв.), трифтороцтову кислоту (1 мл) і дихлорметан (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (20:1). Очищення приводило до одержання 22 мг (15 %) I-132 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 413 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 0,67 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 0,97 (t, J = 8 Гц, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 4,08 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 7,29-7,18 (m, 5H).

Приклад 126: Синтез 2-[6-циклобутил-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-125).

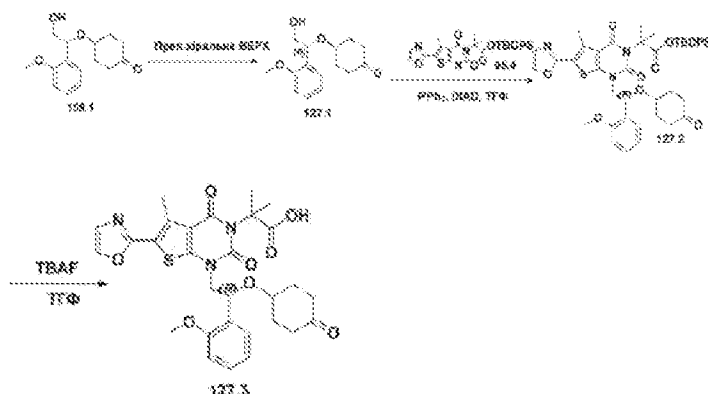


Синтез сполуки 126.2. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали суспензію Mg (0,46 г) в тетрагідрофурані (10 мл), потім приблизно 10 % від 2-г навіски бромциклобутану (14,81 ммоль, 1,00 екв.). Потім для запуску реакції додавали кілька крапель 1,2-дибромметану. Після цього по краплях додавали розчин такого що залишився бромциклобутану (2 г, 14,81 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після охолодження до температури 0 °C по частинах додавали $ZnCl_2$ (2,22 г, 16,29 ммоль, 1,10 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і використовували безпосередньо на наступній стадії.

Синтез сполуки 126.3. Розчин $Pd(dppf)Cl_2$ (72 мг, 0,10 ммоль, 0,10 екв.) і 121.3 (500 мг, 0,99 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали в колбу з хлор(циклобутил)цинком (126.2, неочищений розчин). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл NH_4Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:40). Очищення приводило до одержання 240 мг (50 %) 126.3 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-125. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (5 мл), 126.3 (240 мг, 0,50 ммоль, 1,00 екв.) і трифтороцтову кислоту (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (50:1). Очищення приводило до одержання 43,5 мг (21 %) сполуки I-125 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 426 $(M+H)^+$, 449 $(M+Na)^+$, 490 $(M+Na+CH_3CN)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,59 (s, 6H), 1,77-1,81 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,31-2,34 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,5, 2H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,99 (t, J = 7,5, 2H), 7,15-7,28 (m, 5H).

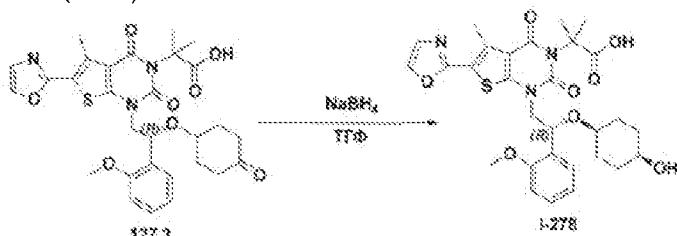
Приклад 127: Синтез проміжної сполуки 127.3.



Синтез сполуки 127.1. Енантіомери рацемату 108.1 (400 мг) розділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і IPA (витримували при 5 % IPA протягом 36 хвилин); детектор: УФ 254/220 нм. Отримували 180 мг 127.1.

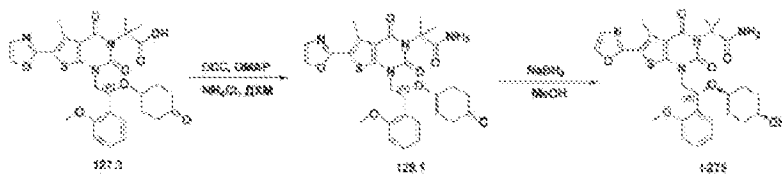
Синтез сполуки 127.3. Сполуку 127.3 отримували з 95.4 і 127.1 аналогічно до способу згідно Прикладу 96. Виділяли білу тверду речовину з 53 % виходом по сполуці 95.4.

Приклад 128: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-278)



У 25 мл колбу з круглим дном поміщали 127.3 (600 мг, 1,03 ммоль, 1,00 екв.) і метанол (5 мл). Потім додавали боргідрид натрію (40 мг, 1,09 ммоль, 1,00 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (400 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: Xbridge Prep Phenyl 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (50мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 40,0 % CH₃CN до 60,0 % за 20 хвилин); детектор: УФ 254/220 нм. Отримували 93,5 мг (16 %) сполуки I-278 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 584 (M+H)⁺, 606 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,21-1,40 (m, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,68 (d, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,89-4,03 (m, 2H), 5,24 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

Приклад 129: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-279).

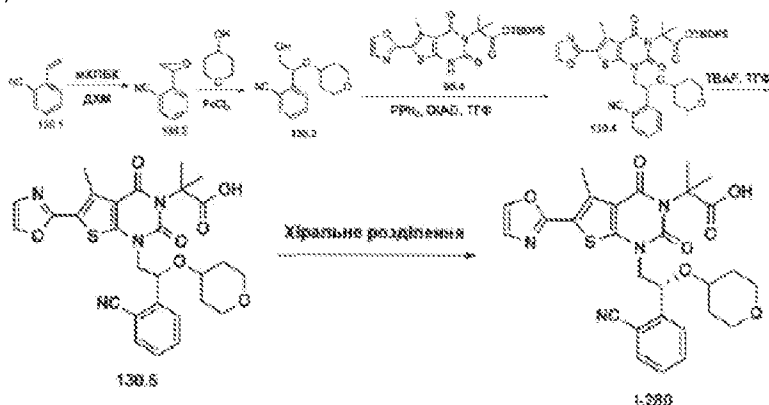


Синтез сполуки 129.1. Сполуку 129.1 отримували з 127.3 і хлориду амонію у відповідності зі способом згідно Прикладу 4. Виділяли 530 мг білої твердої речовини з кількісним виходом.

Синтез сполуки I-279. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали 129.1 (530 мг, 0,91 ммоль, 1,00 екв.), метанол (10 мл) і боргідрид натрію (35 мг, 0,95 ммоль, 1,04 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (150 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: HPrepC-012(T) Xbridge Prep Phenyl 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (50мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 30,0 % CH₃CN до 70,0 % за 15 хвилин); детектор: 254/220 нм. Очищення приводило до одержання 39,1 мг (7 %) сполуки I-279 (t_R = 8,21 хв) у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 605 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17-1,30 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,66 (d,

6H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 5,28 (t, 1H), 6,79-7,28 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

Приклад 130: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-ціанопеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-280).

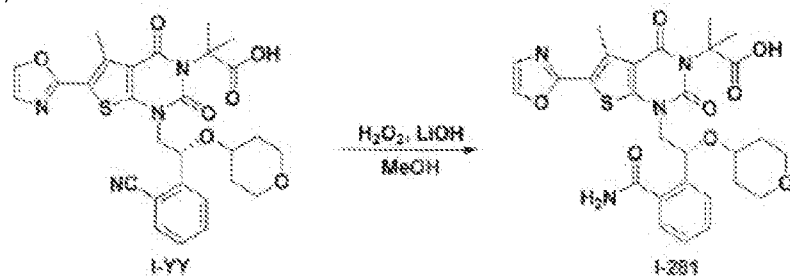


Синтез сполуки 130.2. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 2-етенілбензонітрил (2,73 г, 21,14 ммоль, 1,00 екв.), бікарбонат натрію (1,77 г, 21,07 ммоль, 4,61 екв.), дихлорметан (20 мл) і воду (20 мл). Потім кількома частинами додавали мХПБК (10,9 г, 63,16 ммоль, 2,25 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням ПЕ/ЕА (50:1). Очищення приводило до одержання 400 мг (13 %) 2-(оксиран-2-іл)бензонітрилу у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 130.3. Сполуку 130.3 отримували з 130.2 аналогічно до способу синтезу 57.3. Виділяли жовту маслянисту рідину з 59 % виходом.

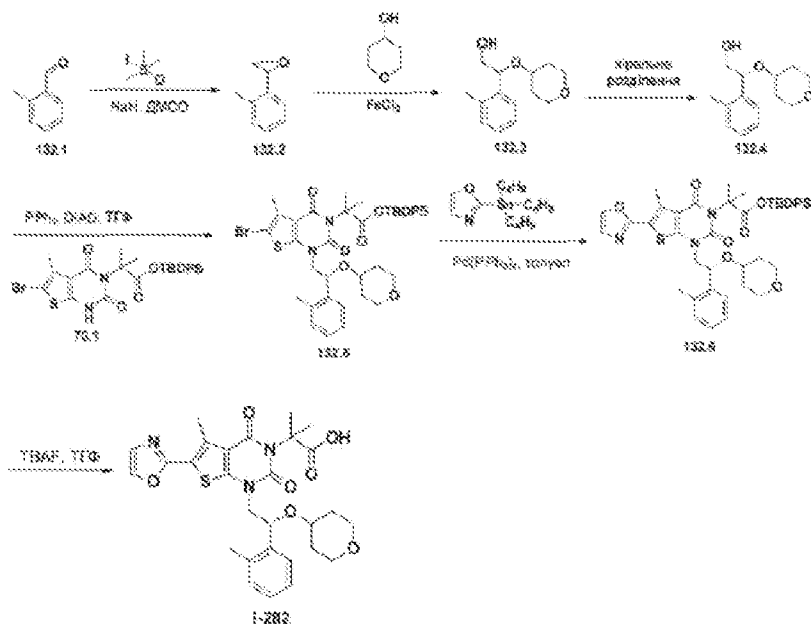
Синтез сполуки I-280. Сполуку I-280 отримували з 95.4 і 130.3 у відповідності зі способом згідно Прикладу 97. Очищення: Енантіомери 130.5 розділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах: Gilson Gx 281; колонка: Chiralpak IA, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і IPA (витримували при 20,0 % IPA протягом 4 хвилин); детектор: УФ 254/220 нм. МС (ІЕР): m/z 565 (M+H)⁺, 587 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,41-1,45 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 8H), 2,70 (s, 3H), 3,20-3,33 (m, 3H), 3,43-3,59 (m, 1H), 3,60-3,62 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 2H), 5,19-5,24 (m, 1H), 7,17-7,17 (s, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 3H), 7,87 (s, 1H).

Приклад 131: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-карбамоїлфеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-281).



У 50 мл колбу з круглим дном поміщали I-280 (30 мг, 0,05 ммоль, 1,00 екв.), LiOH·H₂O (7 мг, 0,17 ммоль, 5,50 екв.), H₂O₂ (8 мг, 30 %) і метанол (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 35 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом тонкошарової хроматографії з мобільною фазою дихлорметан/метанол (30:1). Отримували 2,8 мг (9 %) сполуки I-281 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 583 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,24-1,25 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 8H), 2,76 (s, 3H), 3,22-3,34 (m, 3H), 3,44-3,48 (m, 2H), 4,09-4,25 (m, 2H), 5,36-5,37 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,54 (s, 2H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

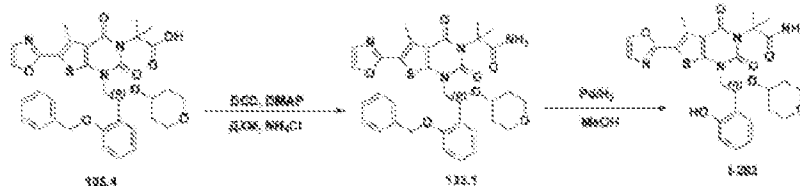
Приклад 132: Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(2-метилфеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-282).



Синтез сполуки 132.4. Сполуку 132.4 синтезували з 2-метилбензальдегіду аналогічно до способу синтезу сполуки 57.5. Виділяли 680 мг жовтої маслянистої рідини з 5 % виходом по сполуці 132.1.

Синтез сполуки I-282. Сполуку I-282 отримували з 70.1 і 132.4 аналогічно до способу згідно Прикладу 57. Виділяли 173 мг білої твердої речовини з 14 % виходом по сполуці 70.1. МС (ІЕР): m/z 554 ($M+H$)⁺, 576 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,30-1,33 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 8H), 2,44-2,51 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,41-3,64 (m, 2H), 4,21-4,24 (m, 1H), 5,10-5,13 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

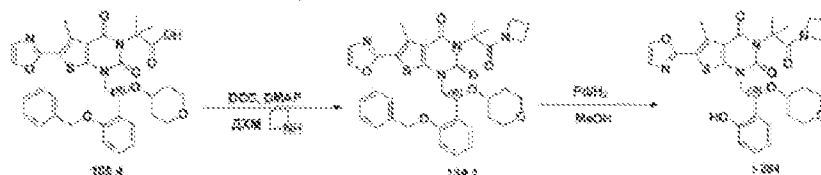
Приклад 133: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-гідроксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-283).



Синтез сполуки 133.1. Сполуку 133.1 отримували з 105.4 у відповідності зі способом згідно Прикладу 4. Виділяли білу тверду речовину з 70 % виходом.

Синтез сполуки I-283. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 133.1 (290 мг, 0,45 ммоль, 1,00 екв.) і метанол (30 мл). Після цього додавали паладій на вуглецевій підкладці (50 мг). Колбу вакуумували і тричі продували азотом, після чого продували воднем. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом тонкошарової хроматографії з мобільною фазою дихлорметан/MeOH/HOAc (30:1:0,15). Отримували 91,6 мг (37 %) сполуки I-283 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 577 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,23 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 5,29 (t, 1H), 6,79-6,89 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

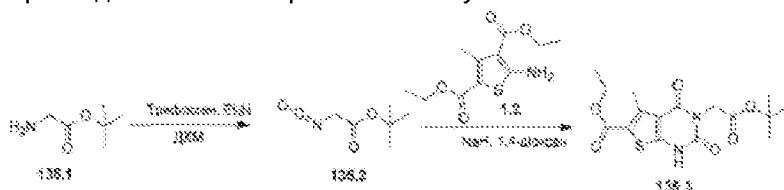
Приклад 134: Синтез 3-[1-(азетидин-1-іл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл]-1-[(2R)-2-(2-гідроксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-284).



Сполуку I-284 отримували у відповідності зі способом згідно Прикладу 133 шляхом заміни хлориду амонію на азетидин на першій стадії. МС (ІЕР): m/z 595 ($M+H$)⁺, 617 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,18-1,32 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 8H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,20

(m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,76-4,13 (шир.м, 6H), 5,29 (t, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

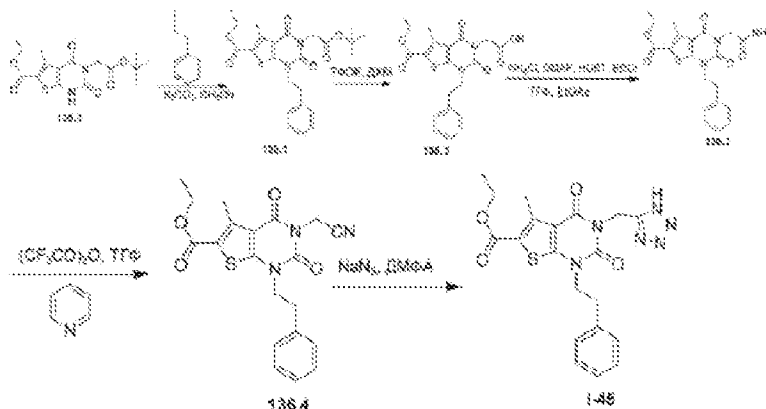
Приклад 135: Синтез проміжної сполуки 135.3.



Синтез сполуки 135.2. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали трет-бутил-2-аміноацетат (135.1, 5,9 г, 44,98 ммоль, 1,00 екв.). Потім додавали дихлорметан (180 мл) і дитрихлорметилкарбонат (4,43 г, 14,93 ммоль, 0,33 екв.) при температурі 0 °С. Через 30 хвилин в отриману вище суміш додавали триетиламін (13,65 г, 134,89 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при температурі 5-10 °С на бані вода/лід. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий розчин розбавляли 50 мл диетилового ефіру. Відфільтровували тверді речовини. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Очищення приводило до одержання 7,1 г (маса неочищеної речовини) трет-бутил-2-ізоціанатоацетату (135.2) у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез проміжної сполуки 135.3. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 1.2 (7,9 г, 30,70 ммоль, 1,00 екв.) і 1,4-діоксан (80 мл). Потім додавали гідрид натрію (1,32 г, 33,00 ммоль, 1,07 екв., 60 %) при температурі 0 °С. Суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Потім по краплях додавали розчин трет-бутил-2-ізоціанатоацетату (7,1 г, 45,17 ммоль, 1,47 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл) при перемішуванні при температурі 0 °С протягом 15 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при температурі 10-15 °С на бані вода/лід. Отриманий розчин залишали для проходження взаємодії при перемішуванні на ніч, підтримуючи температуру 100 °С на масляній бані. Реакційну суміш охолоджували до температури 20 °С на водяній бані. Потім реакцію гасили шляхом додавання 80 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x200 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:7). Очищення приводило до одержання 5,1 г (45 %) проміжної сполуки 135.3 у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 136: Синтез етил-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-3-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ілметил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-45).



Синтез сполуки 136.1. Сполуку 136.1 отримували з 135.3 і (2-йодетил)-бензолу аналогічно до способу синтезу сполуки 9.1. Виділяли 1,7 г (66 %) 136.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 136.2 (I-13). В 50 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 136.1 (2,4 г, 5,08 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (20 мл). Потім по краплях додавали CF₃COOH (3 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (10:1). Очищення приводило до одержання 1,7 г (80 %) 136.2 (I-13) у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z: (M+H)⁺ розрахунок для C₂₀H₂₁N₂O₆S 417, експеримент 417; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,08 (1H, шир.s), 7,22-7,34 (5H, m), 4,57 (2H, s), 4,27-4,34 (2H, q), 4,13-4,18 (2H, t), 3,00-3,05 (2H, t), 2,77 (3H, s), 1,27-1,34 (3H, t).

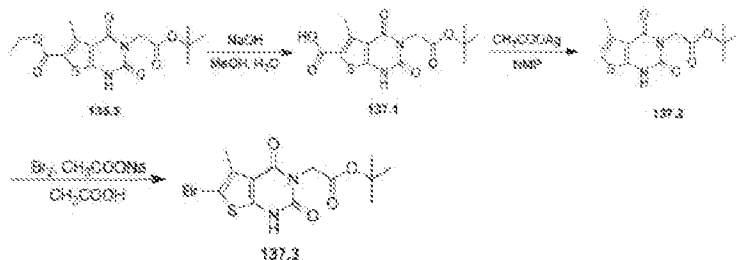
Синтез сполуки 136.3. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали НОВт (220 мг, 1,63 ммоль, 1,13 екв.), 136.2 (600 мг, 1,44 ммоль, 1,00 екв.), NH₄Cl (1,5 г, 28,04 ммоль, 19,46

екв.), EDCI (310 мг, 1,62 ммоль, 1,12 екв.), CH₃CN (20 мл), етилацетат (20 мл) і 4-диметиламінопіридин (200 мг, 1,64 ммоль, 1,14 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3х50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (50:1). Очищення приводило до одержання 0,3 г (50 %) 136.3 у вигляді білуватої твердої речовини.

Синтез сполуки 136.4. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 136.3 (300 мг, 0,72 ммоль, 1,00 екв.), піридин (280 мг, 3,54 ммоль, 4,90 екв.) і тетрагідрофуран (10 мл). Після цього по краплях додавали (CF₃CO)₂O (0,38 г, 1,75 ммоль, 2,50 екв.) при перемішуванні при температурі 0-10 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 250 мг (87 %) 136.4 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-45. У 8 мл герметичну пробірку поміщали 136.4 (50 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.), NaN₃ (13 мг, 0,20 ммоль, 1,57 екв.) та N,N-диметилформамід (3 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 120 °С на масляній бані. Потім реакцію гасили шляхом додавання 5 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3х20 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 2,5 мг (5 %) сполуки I-45 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 441 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,43 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,12 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,19 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,35 (q, J = 4,8 Гц, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H).

Приклад 137: Синтез проміжної сполуки 137.3.

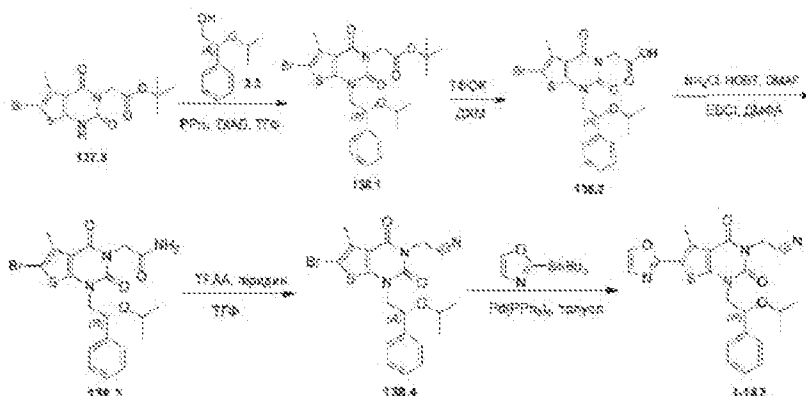


Синтез сполуки 137.1. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 135.3 (5 г, 13,57 ммоль, 1,00 екв.), воду (50 мл), гідроксид натрію (1,63 г, 40,75 ммоль, 3,00 екв.) і метанол (50 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при температурі 50 °С. Рівень кислотності розчину рН доводили до 4 за допомогою хлороводню (10 %). Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок екстрагували 3х50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, промивали 100 мл сольового розчину і сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Отримували 4,6 г (маса неочищеної речовини) 137.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 137.2. У 30 мл колбу з круглим дном поміщали 137.1 (4,6 г, 13,52 ммоль, 1,00 екв.), CH₃COOAg (2,48 г, 14,85 ммоль, 1,10 екв.) і NMP (30 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі 110 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3х100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, промивали 150 мл води і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 1,3 г (32 %) 137.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез проміжної сполуки 137.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали CH₃COONa (720 мг, 8,78 ммоль, 2,00 екв.), 137.2 (1,3 г, 4,39 ммоль, 1,00 екв.) і оцтову кислоту (20 мл). Після цього по краплях додавали Br₂ (780 мг, 4,88 ммоль, 1,11 екв.) при перемішуванні. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 1,6 г (97 %) 137.3 у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 138: Синтез 2-(1-((R)-2-ізопропокси-2-фенілетил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)ацетонітрилу (I-142).



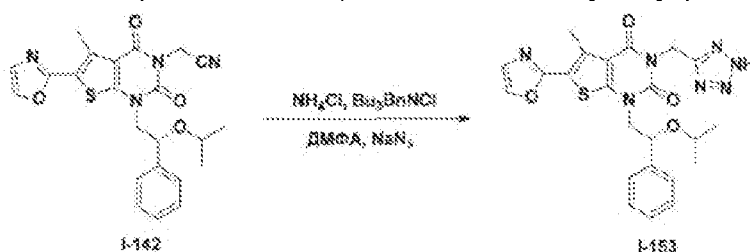
Синтез сполуки 138.2. Сполуку 138.2 отримували з 137.3 та 3.3 аналогічно до способу синтезу сполуки 2.5. Виділяли 400 мг жовтої маслянистої рідини з 78 % виходом по сполуці 137.3.

Синтез сполуки 138.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 138.2 (400 мг, 0,83 ммоль, 1,00 екв.), NH_4Cl (90 мг, 1,68 ммоль, 2,02 екв.), HOBT (169 мг, 1,25 ммоль, 1,51 екв.), 4-диметиламінопіридин (152 мг, 1,24 ммоль, 1,50 екв.), EDCI (240 мг, 1,25 ммоль, 1,51 екв.) і N,N -диметилформаїд (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 30 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (100:1). Очищення приводило до одержання 390 мг (98 %) 138.3 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 138.4. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 138.3 (390 мг, 0,81 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (10 мл) і піридин (321 мг, 4,06 ммоль, 5,00 екв.). Після цього по краплях додавали TFAA (426 мг, 2,03 ммоль, 2,50 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 360 мг (96 %) 138.4 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки I-142. В 50 мл колбу з круглим дном, таку що витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 138.4 (360 мг, 0,78 ммоль, 1,00 екв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90 мг, 0,08 ммоль, 0,10 екв.), 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазол (560 мг, 1,56 ммоль, 2,00 екв.) і толуол (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 110 °C, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 60 мг (17 %) сполуки I-142 у вигляді жовтої твердої речовини. MS (IEP) : m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 473 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 492 ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN): δ 0,93-1,00 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,93-3,99 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,92-4,94 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H), 7,92 (s, 1H).

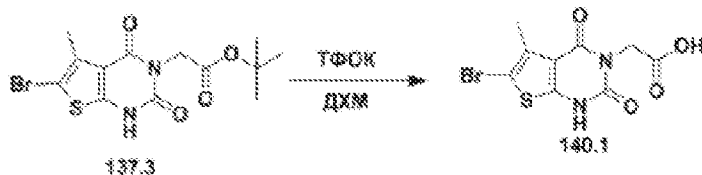
Приклад 139: Синтез 5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1-[(2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілокс)етил]-3-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ілметил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-153).



У 50 мл колбу з круглим дном поміщали I-142 (Приклад 138) (60 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.), NH_4Cl (29 мг, 0,54 ммоль, 4,07 екв.), N,N -диметилформаїд (5 мл), Bu_3BnNCl (42 мг) і NaN_3 (35 мг, 0,54 ммоль, 4,04 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 135 °C. Відфільтровували тверді речовини. Неочищений продукт (50 мг) очищали шляхом препаративної флеш-ВЕРХ в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка: C_{18} з силікагелем; мобільна фаза: ацетонітрил: вода = 0:100, підвищуючи з градієнтом до ацетонітрил: вода = 100:0 протягом 29 хвилин; детектор: УФ 220 нм. Отримували 16 мг (24 %) сполуки I-153 у вигляді білуватої твердої речовини. MS (IEP) : m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 535 ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺. ^1H ЯМР (400

МГЦ, CD₃CN): δ 0,90-0,91 (d, J = 6,0, 3H), 0,97-0,99 (d, J = 6,4, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,89-4,92 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H), 7,91 (s, 1H).

Приклад 140: Синтез проміжної сполуки 140.1.

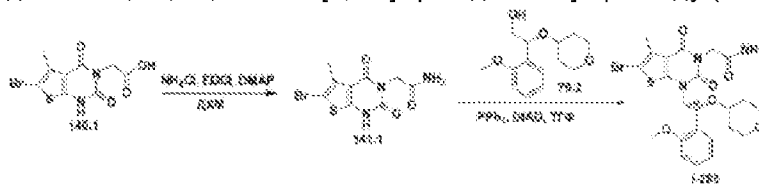


5

Синтез сполуки 140.1. У 250 мл колбу з круглим дном поміщали 137.3 (2,3 г, 6,13 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (100 мл), трифтороцтову кислоту (20 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Неочищений продукт перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан у співвідношенні 1:10 з отриманням 1,9 г (97 %) 140.1 у вигляді білої твердої речовини.

10

Приклад 141: Синтез 2-[6-бром-1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]ацетаміду (I-285).



15

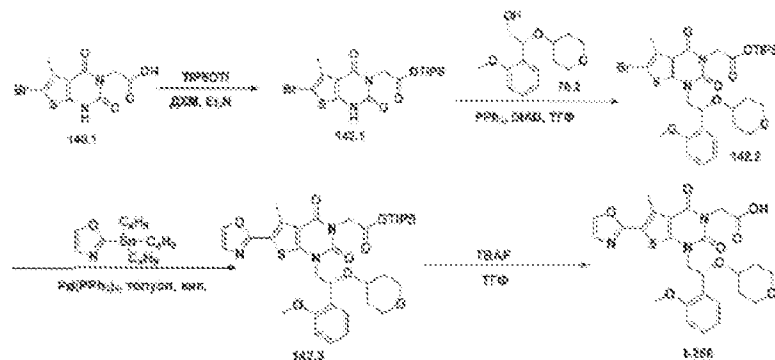
Синтез сполуки 141.1. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 140.1 (1 г, 3,13 ммоль, 1,00 екв.), NH₄Cl (500 мг, 9,35 ммоль, 2,98 екв.), 4-диметиламінопіридин (575 мг, 4,71 ммоль, 1,50 екв.), EDCI (900 мг, 4,69 ммоль, 1,50 екв.) і дихлорметан (25 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 2x100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (20/1/0, 1). Очищення приводило до одержання 320 мг (32 %) 141.1 у вигляді білої твердої речовини.

20

Синтез сполуки I-285. В 50 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 141.1 (300 мг, 0,94 ммоль, 1,00 екв.), 76.2 (303 мг, 1,20 ммоль, 1,27 екв.), тетрагідрофуран (15 мл), DIAD (379 мг, 1,87 ммоль, 1,99 екв.) і PPh₃ (490 мг, 1,87 ммоль, 1,98 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:1). Очищення приводило до одержання 106 мг (20 %) сполуки I-285 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 554, 552 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 7,69 (1H, s), 7,46-7,44 (1H, d, J = 6,9 Гц), 7,32-7,23 (2H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 5,18-5,13 (1H, m), 4,61-4,46 (2H, m), 4,42-4,38 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,80-3,78 (1H, m), 3,48-3,41 (1H, m), 3,27-3,22 (1H, m), 2,38 (3H, s), 1,89-1,85 (1H, m), 1,70-1,64 (1H, m), 1,49-1,35 (2H, m).

30

Приклад 142: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-286).



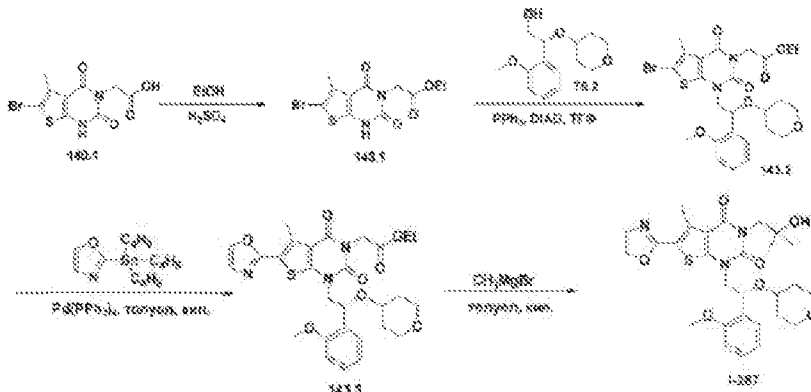
35

Синтез 142.1. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 140.1 (450 мг, 1,41 ммоль, 1,00 екв.) і дихлорметан (10 мл). Після цього по краплях додавали TIPSOTf (475 мг, 1,55 ммоль, 1,10 екв.) при перемішуванні протягом 2 хвилин. В отриману суміш по краплях додавали TEA (171 мг, 1,69 ммоль, 1,20 екв.) при перемішуванні протягом 2 хвилин. Отриманий розчин

перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 235 мг (35 %) 142.1 у вигляді білої твердої речовини.

5 Синтез сполуки I-286. Сполуку I-286 отримували з 142.1 і 76.2 аналогічно до Прикладу 57. Виділяли 3,6 мг (1,4 % по сполуці 142.1) I-286 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 542 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,18-1,42 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 2H), 2,741 (s, 3H), 3,16-3,63 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,92-4,13 (m, 2H), 4,45-4,76 (m, 1H), 5,32-5,35 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,85 (s, 1H).

10 Приклад 143: Синтез 3-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілокси)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-287).

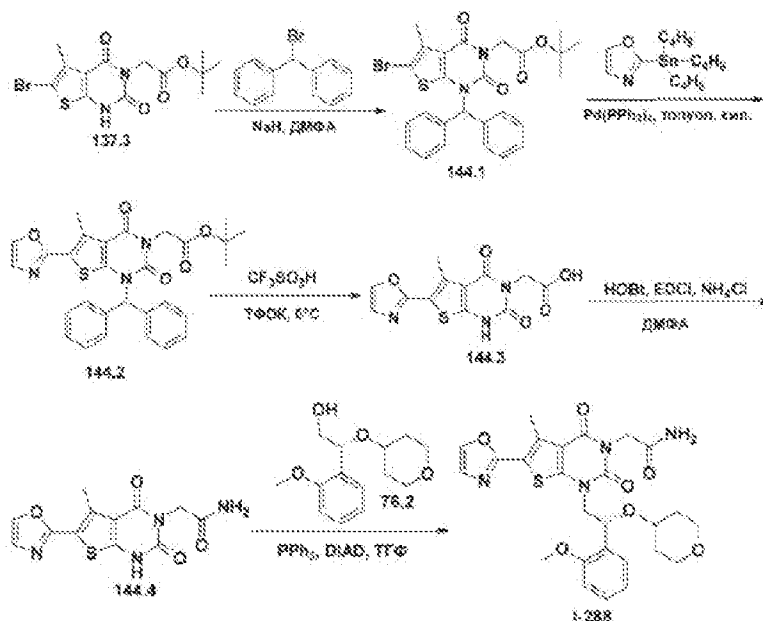


15 Синтез сполуки 143.1. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 140.1 (420 мг, 1,32 ммоль, 1,00 екв.), етанол (30 мл) і сірчану кислоту (конц.) (100 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 80 °С на масляній бані. Потім реакцію гасили шляхом додавання 5 мл бікарбонату натрію (нас.). Отриманий розчин екстрагували 2x150 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 230 мг (50 %) 143.1 у вигляді білої твердої речовини.

20 Синтез сполуки 143.3. Сполуку 143.3 отримували з 143.1 аналогічно до сполуки 13.5. Виділяли білу тверду речовину з 8 % виходом.

25 Синтез сполуки I-287. В 10 мл герметичну пробірку, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали розчин 143.3 (57 мг, 0,10 ммоль, 1,00 екв.) в толуолі (1 мл). Після цього по краплях додавали бром(метил)магній (1М в ТГФ, 3 мл) при перемішуванні при кімнатній температурі. Отриманий розчин нагрівали до температури зворотної конденсації протягом ночі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 1 мл NH₄Cl (нас., водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x2 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші метанол/ДХМ/НОАс (7:200:1). Очищення приводило до одержання 2,2 мг (4 %) I-287 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 556 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,92 (1H, s), 7,54-7,50 (1H, d), 7,30-7,24 (2H, m), 7,02-6,92 (2H, m), 5,45-5,40 (1H, m), 4,20-4,10 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,70-3,51 (2H, m), 3,43-3,33 (1H, m), 2,83 (3H, s), 1,73-1,67 (2H, m), 1,48-1,33 (2H, m), 1,21-1,20 (6H, d).

35 Приклад 144: Синтез 2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-ілокси)-2-фенілетил]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]ацетаміду (I-288).



Синтез сполуки 144.1. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 137.3 (2,651 г, 7,06 ммоль, 1,00 екв.) та N,N-диметилформамід (50 мл). Після цього по частинах додавали гідрид натрію (368 мг, 9,20 ммоль, 1,30 екв., 60 %) при температурі 0 °С протягом 10 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. В отриману суміш по частинах додавали [бром(феніл)метил]бензол (2,3 г, 9,31 ммоль, 1,32 екв.) при температурі 0 °С протягом 10 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 2,26 г (59 %) 144.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 144.2. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, додавали 144.1 (2,26 г, 4,17 ммоль, 1,00 екв.), толуол (50 мл), 2-(трибутилстанил)-1,3-оксазол (3 г, 8,38 ммоль, 2,01 екв.) і Pd(PPh₃)₄ (728 мг, 0,63 ммоль, 0,15 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 110 °С, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 1,9 г (маса неочищеної речовини) 144.2 у вигляді жовтої твердої речовини.

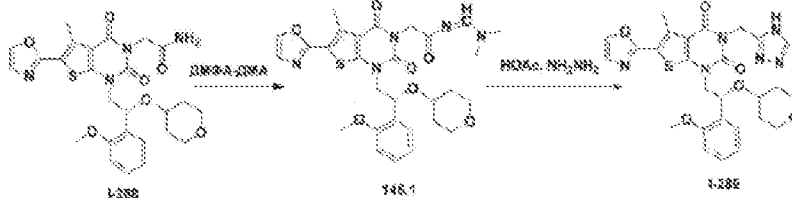
Синтез сполуки 144.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 144.2 (950 мг, 1,79 ммоль, 1,00 екв.) і CF₃COOH (10 мл). Після цього по краплях додавали CF₃SO₃H (540 мг) при перемішуванні при температурі 0 °С протягом 2 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл води. Тверді речовини промивали ЕА (100 мл), а потім збирали шляхом фільтрування з отриманням 490 мг (89 %) 144.3 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 144.4. У 50 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 144.3 (490 мг, 1,59 ммоль, 1,00 екв.), НОВт (432 мг, 3,20 ммоль, 2, 00 екв.), N,N-диметилформамід (10 мл), 4-диметиламінопіридин (390 мг, 3,19 ммоль, 2,00 екв.) і EDCI (614 мг, 3,20 ммоль, 2,01 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали NH₄Cl (346 мг, 6,47 ммоль, 4,06 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл води. Тверді речовини збирали шляхом фільтрування і промивали ЕА. Очищення приводило до одержання 90 мг (18 %) 144.4 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-288. В 50 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 144.4 (90 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.), 76.2 (89 мг, 0,35 ммоль, 1,20 екв.), DIAD (119 мг, 0,59 ммоль, 2,00 екв.), тетрагідрофуран (5 мл) і PPh₃ (154 мг, 0,59 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (20:1). Очищення приводило до одержання 11,1 мг (7 %) сполуки I-288 у вигляді рожевої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 541

(M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,81-5,47 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,80-4,69 (m, 2H), 4,27 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,42-3,28 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,68-1,37 (m, 4H).

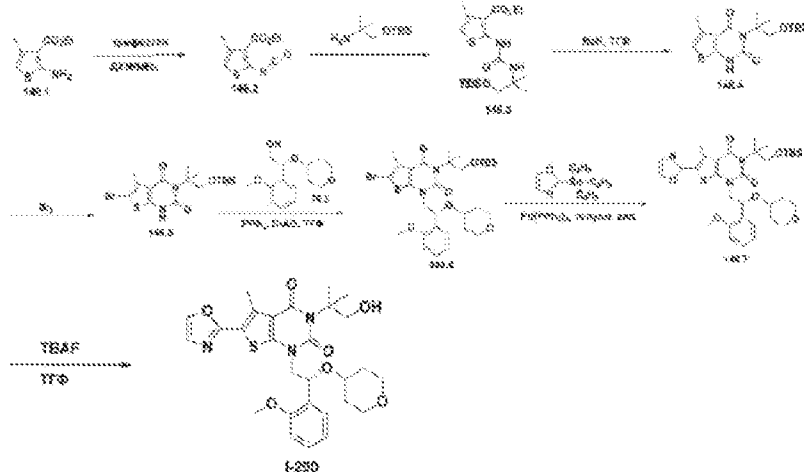
5 Приклад 145: 1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-3-(4H-1,2,4-триазол-3-ілметил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (I-289).



Синтез сполуки 145.1. У 25 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали сполуку I-288 (Приклад 144) (20 мг, 0,03 ммоль, 1,00 екв., 90 %) і (диметоксиметил)диметиламін (0,5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі 120 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі з одержанням 20 мг (маса неочищеної речовини) 145.1 у вигляді жовтої рідини.

Синтез сполуки I-289. В 25 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 145.1 (20 мг, 0,03 ммоль, 1,00 екв.), AcOH (1 мл) і NH₂NH₂ (4 мг, 0,06 ммоль, 1,91 екв., 98 %). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі 90 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (500 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм 5 мкм; мобільна фаза: вода (0,05 % NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 10,0 % CH₃CN до 42,0 % за 11 хвилин, до 100,0 % за 2 хвилини, знову до 10,0 % за 1 хвилину); детектор: УФ 220, 254 нм. Очищення приводило до одержання 4,5 мг (24 %) сполуки I-289 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 565 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,03 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,43 (s, 3H), 4,29-4,09 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,40-3,21 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,77-1,25 (m, 4H).

Приклад 146: Синтез 3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-290).



Синтез сполуки 146.2. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали етил-2-аміно-4-метилтіофен-3-карбоксилат (146.1, 7,4 г, 39,95 ммоль, 1,00 екв.) і дихлорметан (150 мл). Після цього по частинах додавали дитрихлорметилкарбонат (4 г, 13,48 ммоль, 0,34 екв.) при температурі 0 °С. Суміш перемішували протягом 0,5 години при температурі 0 °С. В отриману суміш по краплях додавали Et₃N (16,2 г) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Суміш безпосередньо використовували на наступній стадії.

Синтез сполуки 146.3. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали неочищений розчин 146.2 (150 мл, отриманий на попередній стадії). Після цього по частинах додавали (2-аміно-2-метилпропокс)(трет-бутил)диметилсілан (9,2 г, 45,23 ммоль, 1,00 екв.) при температурі 10 °С протягом 20 хвилин. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 200 мл води. Отриманий розчин екстрагували 2x300

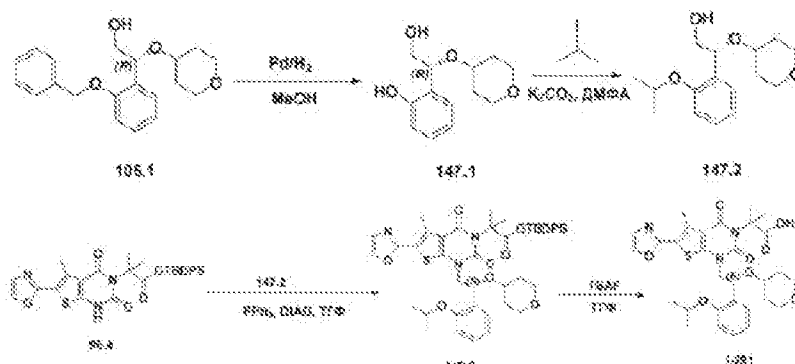
мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 11 г (61 %) 146.3 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки 146.4. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали розчин 146.3 (2,07 г, 4,99 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (100 мл). Після цього по частинах додавали гідрид натрію (600 мг, 15,00 ммоль, 3,00 екв.) при температурі 0-10 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при температурі 0-10 °С і нагрівали до температури 60 °С протягом ночі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 100 мл NH_4Cl (нас., водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 510 мг (28 %) 146.4 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 146.5. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 146.4 (510 мг, 1,38 ммоль, 1,00 екв.), оцтову кислоту (10 мл) і NaOAc (227 мг). Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після цього по краплях додавали Br_2 (222 мг, 1,39 ммоль, 1,00 екв.) при перемішуванні при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл Na_2SO_3 (водн.). Отриманий розчин розбавляли 50 мл H_2O . Отриманий розчин екстрагували 2x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом препаративної ТШХ (етилацетат/петролейний ефір = 1:5). Очищення приводило до одержання 334 мг (54 %) 146.5 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-290. Сполуку I-290 отримували з 146.5 і 76.2 аналогічно до Прикладу 57. Виділяли 57,8 мг білої твердої речовини з 14 % виходом по сполуці 146.5. МС (ІЕР): m/z 556 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,23-1,35 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,39-3,59 (m, 2H), 3,79-3,96 (m, 7H), 4,72-4,76 (m, 1H), 5,25-5,29 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,46-7,49 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

Приклад 147: Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-ілокси)-2-[2-(пропан-2-ілокси)феніл]етил]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-291).



Синтез сполуки 147.1. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 105.1 (500 мг, 1,52 ммоль, 1,00 екв.) і метанол (10 мл). Після цього додавали паладій на вуглецевій підкладці (50 мг). У систему додавали водень. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Відфільтровували тверді речовини. Отриману суміш концентрували у вакуумі з одержанням 320 мг (88 %) 147.1 у вигляді маслянистої рідини.

Синтез сполуки 147.2. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали 147.1 (280 мг, 1,18 ммоль, 1,00 екв.), карбонат калію (487 мг, 3,52 ммоль, 3,00 екв.), N,N -диметилформамід (5 мл) і 2-йодпропан (400 мг, 2,35 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 10 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:50). Це призводило до одержання 260 мг (79 %) 147.2 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

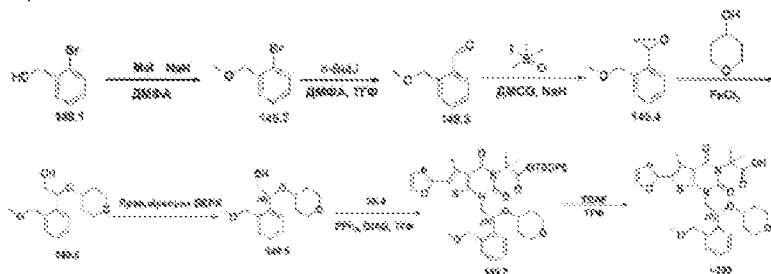
Синтез сполуки I-291. Сполуку I-291 синтезували з 147.2 і проміжної сполуки 95.4 аналогічно до Прикладу 96. Виділяли білу тверду речовину з 15 % виходом по сполуці 95.1. МС (ІЕР): m/z 598 ($\text{M}+\text{H}^+$), 620 ($\text{M}+\text{Na}^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,19-1,32 (m, 8H), 1,60-1,67 (m, 8H), 2,76 (s, 3H), 3,18-3,35 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,27 (t, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 3H), 8,23 (s, 1H).

Приклад 148: Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-ілокси)-2-[2-(пропан-2-ілокси)феніл]етил]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанаміду (I-292).



Синтез сполуки I-292. Сполуку I-292 синтезували з I-291 аналогічно до Прикладу 4. Виділяли 284,1 мг білої твердої речовини з 81 % виходом. МС (ІЕР): m/z 619 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18-1,32 (m, 8H), 1,60-1,66 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,18-3,33 (m, 2H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 5,27 (t, 1H), 6,80 (шир.s, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

Приклад 149: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(метоксиметил)феніл]-2-(оксан-4-ілокси)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-293).



Синтез сполуки 149.2. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали (2-бромфеніл) метанол (20 г, 106,93 ммоль, 1,00 екв.), N,N-диметилформамід (50 мл) і гідрид натрію (5,136 г, 128,40 ммоль, 1,20 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі. Після цього по краплях додавали MeI (45,582 г, 323,28 ммоль, 3,02 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин залишали для проходження взаємодії при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 100 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 2x200 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:200). Очищення приводило до отримання 6 г (28 %) 149.2 у вигляді коричневої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 149.3. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали розчин 149.2 (12 г, 59,68 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (200 мл). Після цього по краплях додавали н-бутиллітій (26,3 мл, 2,5 М) при перемішуванні при температурі -78 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при температурі -78 °С. В отриману суміш по краплях додавали N,N-диметилформамід (8,7 г, 119,03 ммоль, 1,99 екв.) при перемішуванні при температурі -78 °С. Отриманий розчин залишали для проходження взаємодії при перемішуванні ще на 1 годину, нагріваючи від -78 °С до кімнатної температури. Потім реакцію гасили шляхом додавання 100 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:50). Це призводило до одержання 7,7 г (86 %) 149.3 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

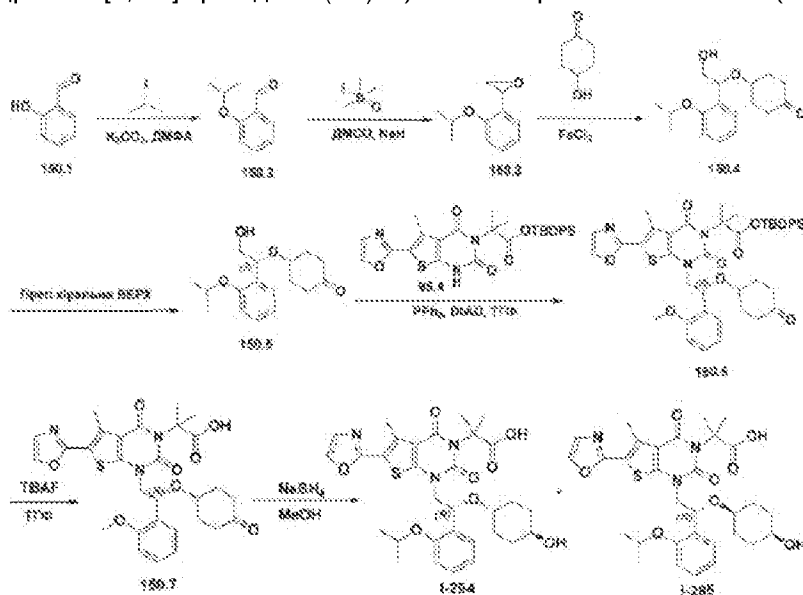
Синтез сполуки 149.6.

Сполуку 149.6 отримували з 149.3 у відповідності зі способом синтезу сполуки 57.5. Виділяли 390 мг безбарвної маслянистої рідини із загальним 3 % виходом.

Синтез сполуки I-293. Сполуку I-293 отримували з 149.6 і 95.4 аналогічно до Прикладу 96. Виділяли 68,3 мг (23 %) I-293 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 606 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,23 (m, 2H), 1,56-1,70 (m, 8H), 2,77 (s, 3H), 3,18-3,39 (m, 6H), 3,54 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 5,22 (dd, 1H), 7,33-7,47 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

Приклад 150: Синтез 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)окси)-2-(2-ізопропоксифеніл)етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-

3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-294) і Приклад 151: Синтез 2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-гідроксициклогексил)окси)-2-(2-ізопропоксифеніл)етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-295).



5 Синтез сполуки 150.2. У 1000 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 2-гідроксибензальдегід (36 г, 294,79 ммоль, 1,00 екв.), 2-йодпропан (100 г, 588,26 ммоль, 2,00 екв.), карбонат калію (122 г, 882,71 ммоль, 2,99 екв.) та N,N-диметилформамід (500 г, 6,84 моль, 23,21 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 1000 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x500 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 50 г (маса неочищеної речовини) 2-(пропан-2-ілокси)бензальдегіду у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 150.5. Сполуку 150.5 отримували з 150.2 аналогічно до сполуки 57.5. Виділяли 4,7 г безбарвної маслянистої рідини із загальним 3 % виходом.

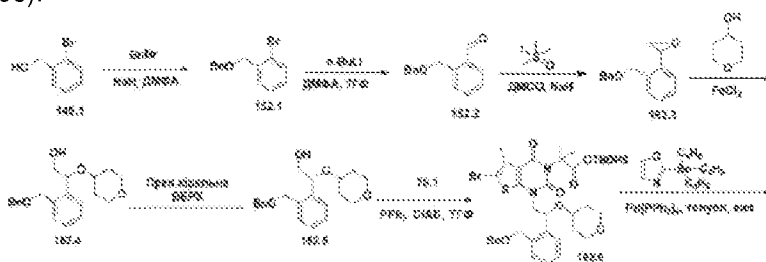
15 Синтез сполуки 150.7. Сполуку 150.7 отримували з 150.5 і 95.4 аналогічно до Прикладу 96. Виділяли 1,2 г білої твердої речовини із загальним 25 % виходом.

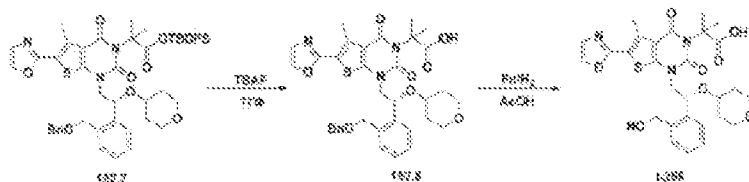
Синтез сполук I-294 і I-295. В 50 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 150.7 (1,1 г, 1,89 ммоль, 1,00 екв.), метанол (20 мл) і NaBH₄ (143 мг, 3,78 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом тонкошарової хроматографії з мобільною фазою дихлорметан/MeOH/HOAc (30:1:0,15) з отриманням 122,4 мг (9 %) сполуки I-294 і 256,3 мг (22 %) сполуки I-295.

Дані аналізу сполуки I-294: МС (ІЕР): m/z 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,96-1,32 (m, 10H), 1,50-1,65 (m, 10H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,89-4,03 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,22 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

Дані аналізу сполуки I-295: МС (ІЕР): m/z 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,29-1,30 (m, 12H), 1,50-1,68 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,25 (t, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 12,30 (шир.s, 1H).

30 Приклад 152: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(гідроксиметил)феніл]-2-(оксан-4-ілокс)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-296).



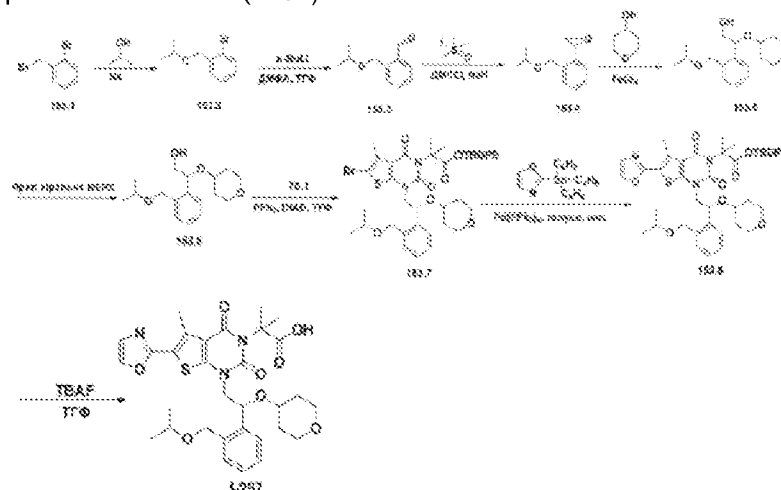


Синтез сполуки 152.5. Сполуку 152.5 отримували з 149.1 аналогічно до способу отримання сполуки 149.6 шляхом заміни метилйодиду на бензилбромід на першій стадії. Виділяли 0,814 г безбарвної маслянистої рідини із загальним 2 % виходом.

5 Синтез сполуки 152.8 (I-299). Сполуку 152.8 отримували з 70.1 і 152.5 аналогічно до Прикладу 57. Виділяли 50 мг білої твердої речовини із загальним 32 % виходом по сполуці 70.1.

Синтез сполуки I-296. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали 152.8 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.), АсОН (5 мл) і 10 % паладій на вуглецевій підкладці (50 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. Відфільтровували тверді речовини. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (20:1). Очищення приводило до одержання 9,9 мг (11 %) сполуки I-296 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): 570 (M+H)⁺, 592 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 5,26-5,21 (m, 2H), 4,77 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,21 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 2H).

15 Приклад 153: Синтез 2-метил-2-[5-метил-1-[(2R)-2-(оксан-4-ілокси)-2-[2-[(пропан-2-ілокси)метил]феніл]етил]-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-297).

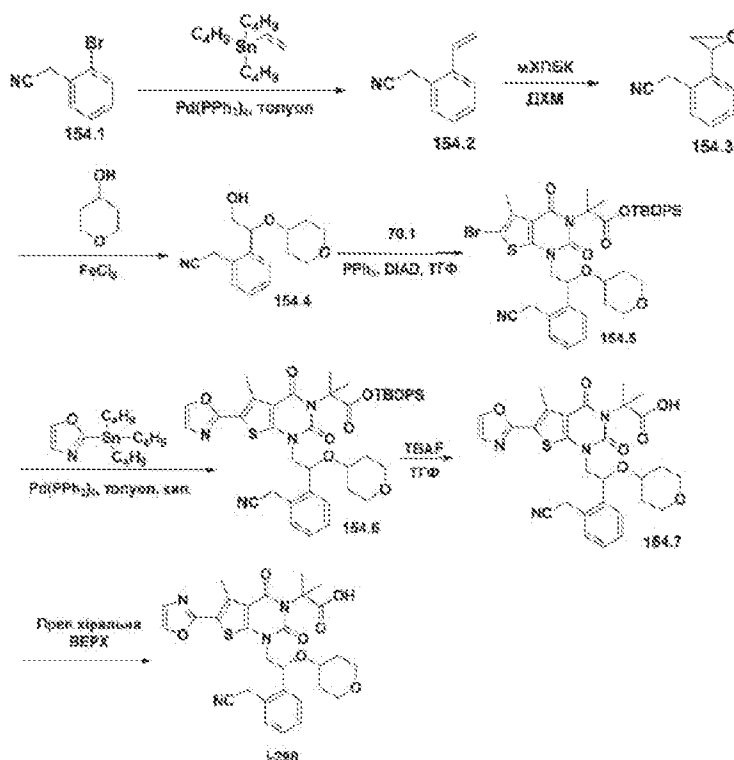


20 Синтез сполуки 153.2. У 250 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали пропан-2-ол (48 г, 798,74 ммоль, 9,98 екв.). Після цього додавали Na (3,68 г) при температурі 80 °С. Після розчинення твердих речовин по краплях додавали 1-бром-2-(бромметил)бензол (20 г, 80,02 ммоль, 1,00 екв.) при перемішуванні. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 80 °С на масляній бані. Потім реакцію гасили шляхом додавання 200 мл води. Отриманий розчин екстрагували 200 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:100). Це призводило до одержання 16 г (87 %) 153.2 у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини.

30 Синтез сполуки 153.6. Сполуку 153.6 отримували з 153.2 аналогічно до способу синтезу сполуки 149.6 з 149.2. Виділяли 0,8 г безбарвної маслянистої рідини з 13 % виходом по сполуці 153.2.

Синтез сполуки I-297. Сполуку I-297 отримували з 70.1 і 153.6 аналогічно до Прикладу 57. Виділяли 7,4 мг білої твердої речовини із загальним 2 % виходом. МС (ІЕР): m/z 634 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,15-1,31 (m, 8H), 1,59-1,71 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,64-3,81 (m, 2H), 4,24-4,29 (d, 1H), 4,42-4,46 (d, 1H), 4,72-4,76 (d, 1H), 5,27-5,29 (d, 1H), 7,30-7,45 (m, 4H), 7,61-7,64 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

35 Приклад 154: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[2-(ціанометил)феніл]-2-(оксан-4-ілокси)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-298).



Синтез сполуки 154.2. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримється в інертній атмосфері азоту, поміщали 2-(2-бромфеніл)-ацетонітрил (10 г, 51,01 ммоль, 1,00 екв.), толуол (200 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,9 г, 5,11 ммоль, 0,10 екв.) і трибутил(етеніл)станан (25,6 г, 80,73 ммоль, 1,58 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 110 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:100). Це призводило до одержання 5,5 г (75 %) 154.2 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 154.3. У 250 мл колбу з круглим дном поміщали 154.2 (5,5 г, 38,41 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (100 мл) і м-ХПБК (20,4 г, 82,75 ммоль, 2,15 екв., 70 %). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Відфільтровували тверді речовини. Отриманий розчин екстрагували 2x100 мл Na_2SO_3 (водн.), об'єднували органічні шари. Отриманий розчин екстрагували 100 мл бікарбонату натрію (водн.), органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 5,4 г (88 %) 154.3 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

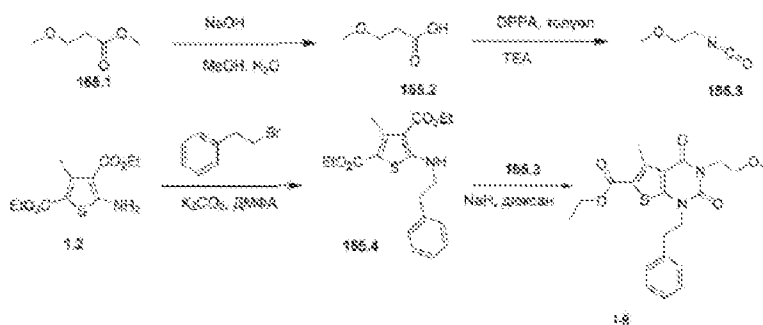
Синтез сполуки 154.4. Сполуку 154.4 отримували з 154.3 аналогічно до способу синтезу 57.3. Виділяли 3,0 г (34 %) 154.4 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 154.7. Сполуку 154.7 синтезували з 154.4 і 70.1 аналогічно до Прикладу 57. Виділяли 120 мг 154.7 у вигляді білої твердої речовини із загальним 6 % виходом по сполуці 70.1.

Очищення сполуки I-298. Енантіомери 154.7 (120 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.) поділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (AcOH, 0,1 %) і IPA (витримували при 30,0 % IPA протягом 30 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Це призводило до одержання 11,4 мг I-298 ($t_R = 23,375$ хв; 10 %) у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу I-298: МС (ІЕР): m/z 579 ($\text{M}+\text{H}^+$), 601 ($\text{M}+\text{Na}^+$). (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,41 (шир.s, 1 H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49-7,42 (m, 4H), 5,12 (d, 1H), 4,31-4,16 (m, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 8H), 1,33-1,21 (m, 2H).

Приклад 155: Синтез етил-3-(2-метоксіетил)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-6).



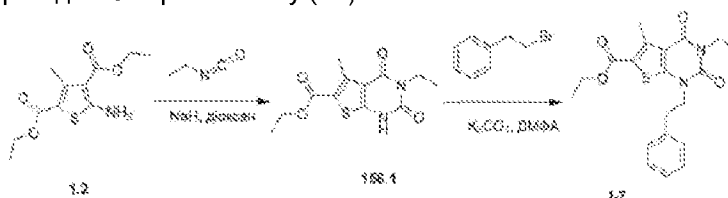
Синтез сполуки 155.2. Суміш метил-3-метоксипропаноату (3 г, 25,40 ммоль, 1,00 екв.), метанолу (60 мл), води (12 мл) і гідроксиду натрію (3,2 мг, 80 ммоль, 3, 15 екв.) перемішували протягом 2 годин при температурі 50 °С на масляній бані. рН розчину доводили до 2-3 за допомогою хлороводневої кислоти (2 моль/л). Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл дихлорметану, об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 50 мл сольового розчину. Отриманий розчин сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 2,0 г (76 %) 155.2 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 155.3. Суміш 3-метоксипропанової кислоти (3,0 г, 28,82 ммоль, 1,00 екв.), DPPA (8,0 г, 29,07 ммоль, 1,01 екв.) і триетиламіну (2,92 г, 28,86 ммоль, 1,00 екв.) у сухому толуолі (80 мл) нагрівали до температури зворотної конденсації протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл суміші вода/лід. Отриманий розчин екстрагували 100 мл етилацетату, органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 1,5 г (51 %) 155.3 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 155.4. Суміш 2,4-диетил-5-аміно-3-метилтіофен-2,4-дикарбоксилат (5,0 г, 19,43 ммоль, 1,00 екв.) і карбонату калію (5,4 г, 39,07 ммоль, 2,01 екв.) в N,N-диметилформаміді (70 мл) перемішували протягом 15 хвилин при температурі 25 °С. В отриману суміш додавали (2-брометил)бензол (7,2 г, 38,91 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 50 °С на масляній бані. Потім реакцію гасили шляхом додавання 100 мл суміші води і льоду. Отриманий розчин екстрагували 2x100 мл етилацетату і об'єднували органічні шари. Отриманий розчин сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат: петролейний ефір (1:10) з отриманням 4,0 г (57 %) 155.4 у вигляді коричневої твердої речовини. 500 мг неочищеної речовини перекристалізовували в EtOH з отриманням 208,9 мг чистої сполуки.

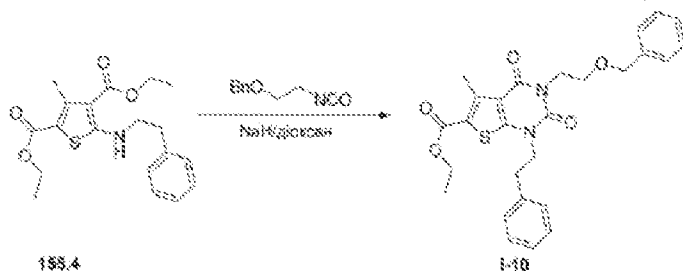
Синтез сполуки I-6. Гідрид натрію (60 %) (100 мг, 2,5 ммоль, 1,81 екв.) по частинах додавали в розчин 155.4 (500 мг, 1,38 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані (15 мл) в атмосфері азоту. Через 30 хвилин додавали 155.3 (300 мг, 2,97 ммоль, 2,15 екв.). Отриманий розчин нагрівали до температури зворотної конденсації протягом 8 годин на масляній бані. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1/10) з отриманням 0,25 г (43 %) I-6 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z: (M+H)⁺ розрахунок для C₂₁H₂₅N₂O₅S 417, експеримент 417. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,35 (5H, m), 4,36-4,41 (2H, q), 4,26-4,28 (2H, t), 4,14-4,18 (2H, t), 3,64-3,67 (2H, t), 3,39 (3H, s), 3,07-3,11 (2H, t), 2,90 (3H, s), 1,40-1,44 (3H, t).

Приклад 156: Синтез етил-3-етил-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-7).



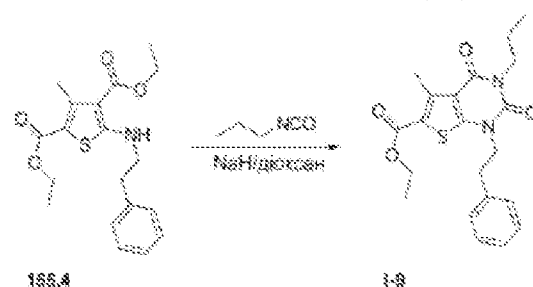
Синтез сполуки I-7. Сполуку I-7 отримували з ізоціанатоетану і 1.2 аналогічно до способу синтезу сполуки 136.1. Виділяли білу тверду речовину з 45 % виходом. МС (ІЕР): m/z: (M+H)⁺ расчет для C₂₀H₂₃N₂O₄S 387, експеримент 387. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,29-7,39 (5H, m), 4,36-4,43 (2H, q), 4,115-4,20 (2H, t), 4,05-4,10 (2H, q), 3,08-3,13 (2H, t), 2,92 (3H, s), 1,41-1,45 (3H, t), 1,25-1,29 (3H, t).

Приклад 157: Синтез етил-3-[2-(бензилоксі)етил]-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-10).



5 Сполуку I-10 отримували з 155.4 і [(2-ізоціанатоетоксі)метил]бензолу аналогічно до сполуки I-6 (Приклад 155). Виділяли білу тверду речовину з 51 % виходом. МС (ІЕР): m/z : 493 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,21-7,35 (10H, m), 4,55 (2H, s), 4,33-4,40 (2H, q), 4,27-4,31 (2H, t), 4,07-4,13 (2H, t), 3,73-3,77 (2H, t), 3,01-3,06 (2H, t), 2,87 (3H, s), 1,38-1,42 (3H, t).

Приклад 157: Синтез етил-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-3-пропіл-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-9).

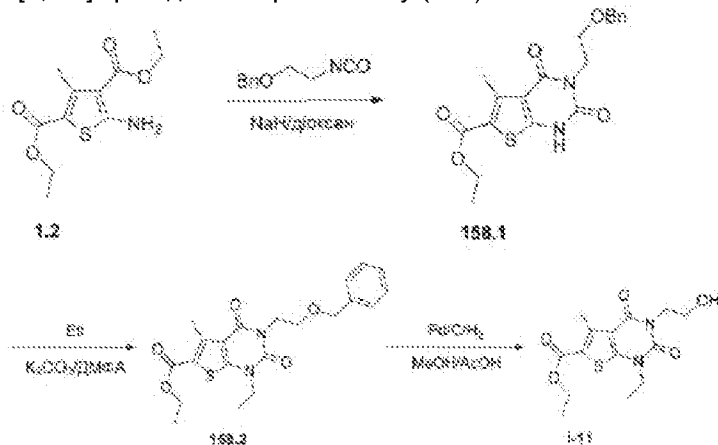


10

Сполуку I-9 отримували з 155.4 і 1-ізоціанатопропану аналогічно до сполуки I-6 (Приклад 155). Виділяли білу тверду речовину з 3 % виходом. МС (ІЕР): m/z : 401 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,28-7,35 (5H, m), 4,35-4,42 (2H, q), 4,14-4,16 (2H, t), 3,95-4,00 (2H, t), 3,07-3,12 (2H, t), 2,90 (3H, s), 1,67-1,72 (2H, q), 1,40-1,45 (3H, t), 0,96-1,01 (3H, t).

15

Приклад 158: Синтез етил-1-етил-3-(2-гідроксіетил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-11).



20

Синтез сполуки 158.1. Сполуку 158.1 отримували з 1.2 і [(2-ізоціанатоетоксі)метил]бензолу аналогічно до способу синтезу сполуки 135.3. Виділяли 38,9 мг білої твердої речовини з 10 % виходом. МС (ІЕР): m/z 389 ($M+H$)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,68 (1H, s), 7,21-7,34 (5H, m), 4,60 (2H, s), 4,28-4,40 (4H, m), 3,81-3,85 (2H, t), 2,86 (3H, s), 1,38-1,42 (3H, t).

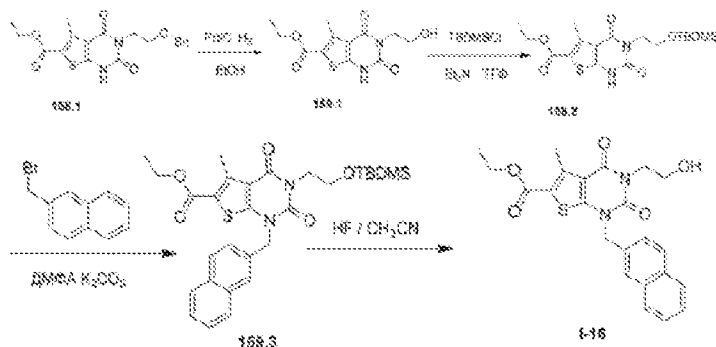
25

Синтез сполуки 158.2. Сполуку 158.1 (200 мг, 0,51 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (140 мг, 1,01 ммоль, 1,95 екв.) і йодетану (321 мг, 2,06 ммоль, 4,00 екв.) в N,N-диметилформаміді (10 мл) перемішували протягом 4 годин при температурі 35 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 15 мл суміші води і льоду. Отриманий розчин екстрагували 2x15 мл етилацетату, об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 2x20 мл сольового розчину. Суміш

сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 120 мг (56 %) 158.2 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки I-11. Надлишок газоподібного водню вводили в суміш 158.2 (120 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.), оцтової кислоти (5 мл), 10 % паладію на вуглецевій підкладці (100 мг) в етанолі (20 мл), витримували при тиску 4 атм. Отриманий розчин перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом перекристалізації з етанолу з отриманням 12,4 мг (13 %) I-11 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z : 327 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4,32-4,39 (2H, q), 4,27-4,30 (2H, t), 4,00-4,07 (2H, q), 3,89-3,92 (2H, t), 2,87 (3H, s), 1,36-1,42 (6H, dt).

Приклад 159: Синтез етил-3-(2-гідроксietил)-5-метил-1-(нафталін-2-ілметил)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-16).



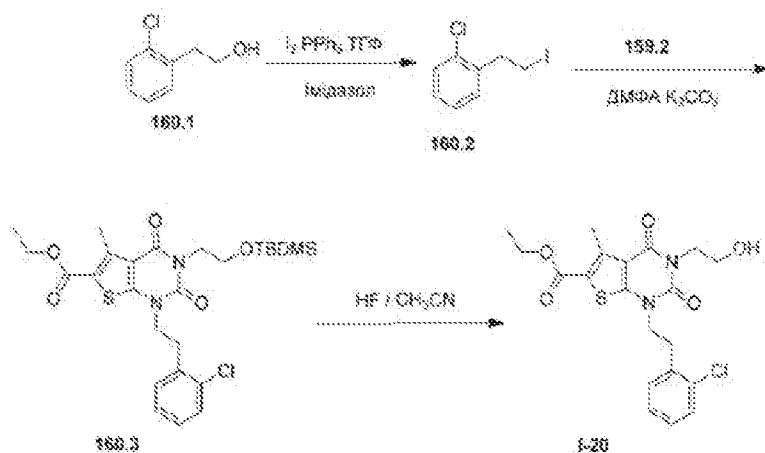
Синтез сполуки 159.1. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 158.1 (650 мг, 1,67 ммоль, 1,00 екв.), етанол (35 мл), оцтову кислоту (7 мл) і 10 % паладій на вуглецевій підкладці (300 мг). Вводили водень (4 атм). Отриманий розчин перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 400 мг (80 %) 159.1 у вигляді коричневої твердої речовини.

Синтез сполуки 159.2. Суміш 159.1 (400 мг, 1,34 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил(хлор)дииметилсілану (240 мг, 1,59 ммоль, 1,19 екв.) і триетиламіну (203 мг, 2,01 ммоль, 1,50 екв.) в оксолані (20 мл) перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 2x40 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 360 мг (65 %) 159.2 у вигляді білої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 159.3. Суміш 159.2 (120 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (60 мг, 0,43 ммоль, 1,48 екв.) і 2-(бромметил)нафталіну (77 мг, 0,35 ммоль, 1,20 екв.) в N,N-диметилформаміді (10 мл) перемішували протягом 12 годин при температурі 35 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 2x15 мл етилацетату, об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 1x35 мл сольового розчину. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1/15 – 1/10) з отриманням 60 мг (37 %) 159.3 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки I-16. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 159.3 (20 мг, 0,04 ммоль, 1,00 екв., 99 %) у CH₃CN (5 мл). Після цього по краплях додавали HF (0,25 мл) при перемішуванні. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 30 мл води. Тверді речовини збирали шляхом фільтрування і сушили при зниженому тиску з одержанням 15 мг (93 %) I-16 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР, m/z): 439 [$M+H$]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,84 (d, 4H), 7,52-7,45 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,37-4,27 (m, 4H), 3,96 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,31 (s, 1H), 1,35 (t, 3H).

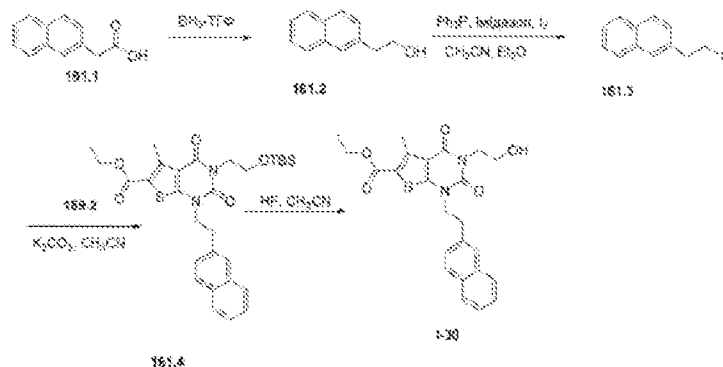
Приклад 160: Синтез етил-1-[2-(2-хлорфеніл)етил]-3-(2-гідроксietил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-20).



Синтез сполуки 160.2. У 50 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 2-(2-хлорфеніл)етан-1-ол (1,5 г, 9,58 ммоль, 1,00 екв.), PPh_3 (2,5 г, 9,53 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (30 мл) і імідазол (0,9 г, 13,2 ммоль, 1,4 екв.). Після цього кількома частинами додавали I_2 (3,4 г). Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при температурі 0-5 °С, а потім реакцію гасили шляхом додавання суміші вода/лід. Отриманий розчин екстрагували 2x50 мл диетилового ефіру, об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 1x50 мл нас. водного Na_2SO_3 . Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1/3). Це призводило до одержання 2,5 г (98 %) 160.2 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-20. Сполуку I-20 отримували з 159.2 і 160.2 аналогічно до способу синтезу сполуки I-16 (Приклад 159). Виділяли білу тверду речовину з 54 % виходом. МС (ІЕР): m/z : 437 ($M+H$)⁺. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,39-7,35 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 3H), 4,39-4,32 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 4H), 3,87 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,26 (s, 1H), 1,39 (t, 3H).

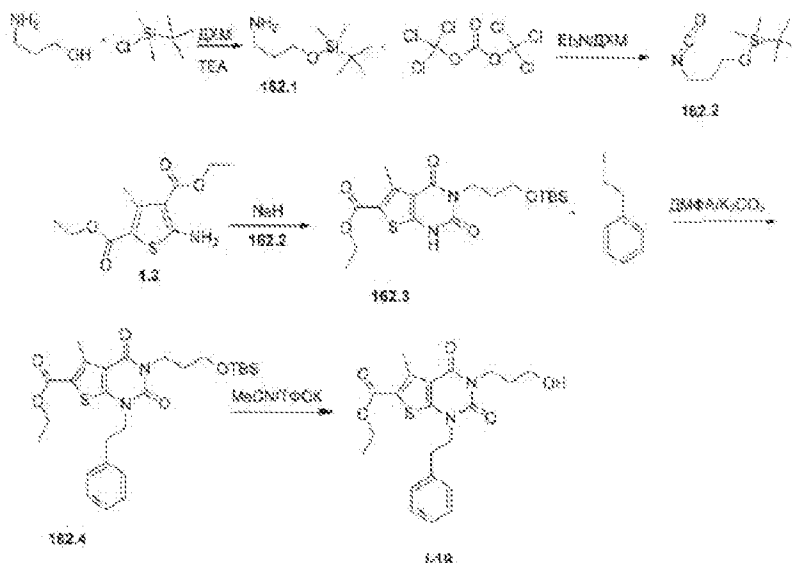
Приклад 161: Синтез етил-3-(2-гідроксіетил)-5-метил-1-[2-(нафталін-2-іл)етил]-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-30).



Синтез сполуки 161.2. У 250 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримється в інертній атмосфері азоту, поміщали 161.1 (7,44 г, 39,96 ммоль, 1,00 екв.) і тетрагідрофуран (80 мл). Після цього по краплях додавали $BH_3 \cdot THF$ (1M) (80 мл) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 2x150 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Це призводило до одержання 7,05 г (маса неочищеної речовини) 161.2 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-30. Сполуку I-30 отримували з 161.2 і 159.2 аналогічно до способу синтезу сполуки I-20 (Приклад 160). Виділяли білу тверду речовину з 31 % виходом по сполуці 159.2. МС (ІЕР): m/z ($M+H$)⁺ 453, ($M+Na$)⁺ 475. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,28 (t, J = 7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,18 (t, J = 7,6, 2H), 3,49 (t, J = 6,4, 2H), 3,95 (t, J = 6,4, 2H), 4,20-4,30 (m, 4H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,78 (s, 3H), 7,85-7,90 (m, 3H).

Приклад 162: Синтез етил-3-(3-гідроксипропіл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-19).



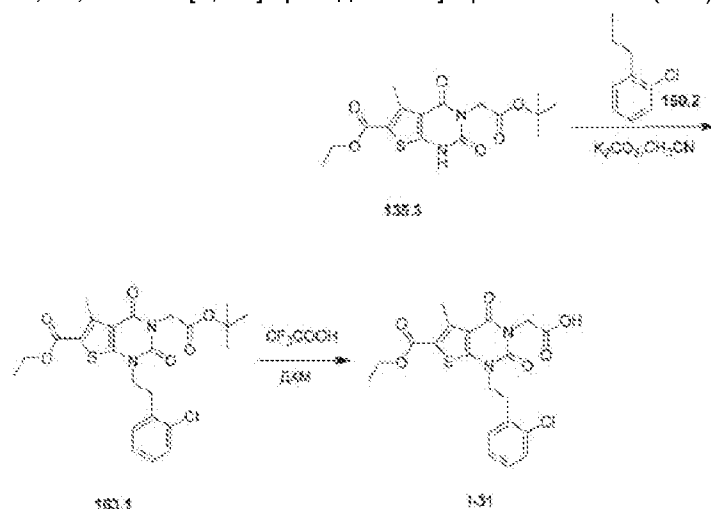
Синтез сполуки 162.1. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали розчин 3-амінопропан-1-олу (15 г, 195,71 ммоль, 1,00 екв., 98 %) у дихлорметані (200 мл), трет-бутил(хлор)диметилсілан (36 г, 234,07 ммоль, 1,20 екв.), триетиламін (60,6 г, 588,00 ммоль, 3,00 екв., 98 %). Отриманий розчин перемішували протягом 18 годин при температурі 20 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 200 мл води. Отриманий розчин екстрагували 1х200 мл дихлорметану, об'єднували органічні шари. Отриману суміш промивали 1х200 мл сольового розчину. Суміш сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Це призводило до одержання 20 г (51 %) 162.1 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 162.2. Сполуку 162.2 отримували з 162.1 аналогічно до 135.2. Виділяли 2 г жовтої маслянистої рідини з 74 % виходом.

Синтез сполуки 162.4. Сполуку 162.4 отримували з 162.2 і 1.2 аналогічно до способу синтезу сполуки 136.1 (Приклади 135 і 136). Виділяли 110 мг білої твердої речовини з 15 % виходом по сполуці 1.2.

Синтез сполуки I-19. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 162.4 (110 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв., 98 %) у CH_3CN (20 мл) і фтороводень (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при температурі 20 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води. Тверді речовини збирали шляхом фільтрування і сушили при зниженому тиску з одержанням 60 мг (70 %) I-19 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 417 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,327 (m, 4H), 7,261 (m, 1H), 4,385 (m, 2H), 4,137 (m, 4H), 3,513 (t, 2H), 3,084 (t, 2H), 2,873 (s, 3H), 1,429 (t, 2H), 0,962 (t, 3H).

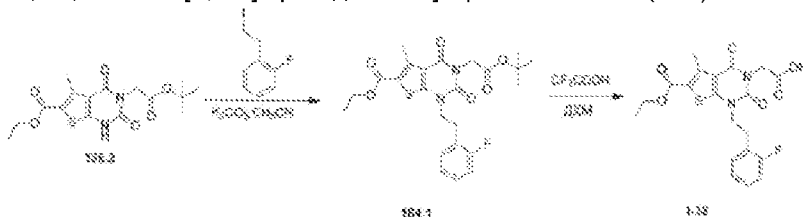
Приклад 163: Синтез 2-[1-[2-(2-хлорфеніл)етил]-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-31).



Сполуку I-31 отримували з 135.3 і 160.2 аналогічно до способу синтезу 136.2. Виділяли 73,1 мг білої твердої речовини із загальним 11 % виходом. МС (ІЕР): m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 451. ^1H ЯМР (400

МГц, CD₃OD): δ 1,35-1,86 (t, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,27-3,37 (m, 2H), 4,23-4,27 (t, 2H), 4,30-4,35 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,21-7,23 (t, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H).

Приклад 164: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[2-(2-фторфеніл)етил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-32).

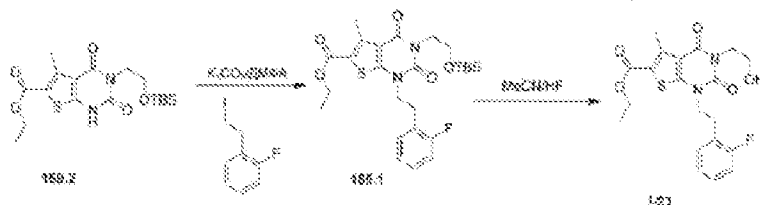


5

Сполуку I-32 отримували з 135.3 і 1-фтор-2-(2-йодетил) бензолу аналогічно до способу синтезу 136.2. Виділяли 42,9 мг білої твердої речовини із загальним 23 % виходом. МС (ІЕР): m/z (M+H)⁺ 435. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,36-1,94 (t, 3H), 2,81 (s, 1H), 3,16-3,20 (t, 2H), 4,21-4,24 (t, 2H), 4,31-4,37 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H), 7,26-7,28 (q, 2H). ¹⁹F-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ -120,64 (1).

10

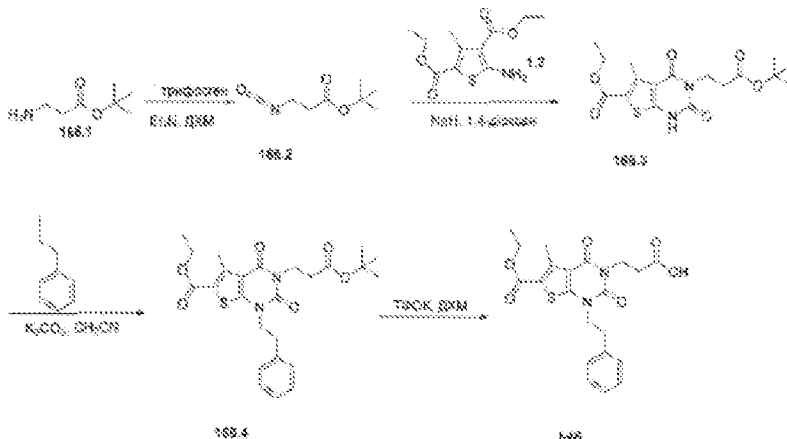
Приклад 165: Синтез етил-1-[2-(2-фторфеніл)етил]-3-(2-гідроксіетил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-23).



15

Сполуку I-23 отримували з 159.2 і 1-фтор-2-(2-йодетил)бензолу аналогічно до способу синтезу сполуки I-16 (Приклад 159). Виділяли 500 мг білої твердої речовини із загальним 59 % виходом. МС (ІЕР): m/z 421 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,279 (m, 2H), 7,053 (m, 2H), 4,370 (m, 2H), 4,162 (m, 4H), 3,870 (t, 2H), 3,144 (m, 2H), 2,861 (s, 3H), 1,396 (t, 3H).

Приклад 166: Синтез 3-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-46).

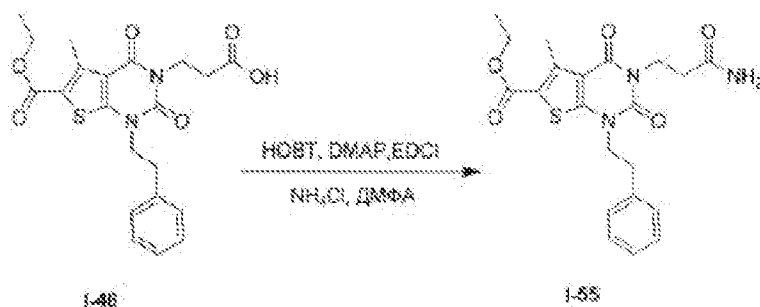


20

Сполуку I-46 отримували з 166.1 і 1.2 аналогічно до способу синтезу сполуки 136.2 (Приклади 135 і 136). Виділяли 1,8 г білої твердої речовини із загальним 25 % виходом. МС (ІЕР): m/z (M+H)⁺ 431, (M+Na)⁺ 453. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, J = 7,2, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,3, 2H), 4,04-4,13 (m, 4H), 4,28 (q, J = 6,9, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 12,37 (s, 1H).

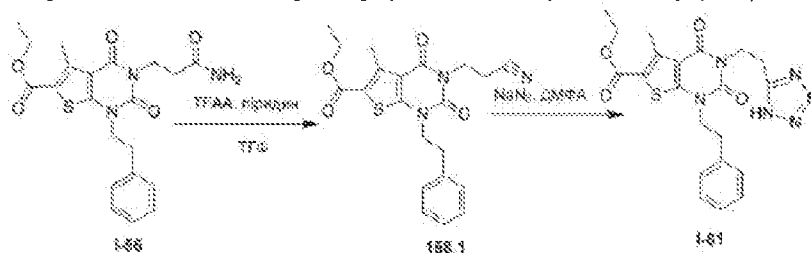
25

Приклад 167: Синтез етил-3-(2-карбамоїлетил)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-55).



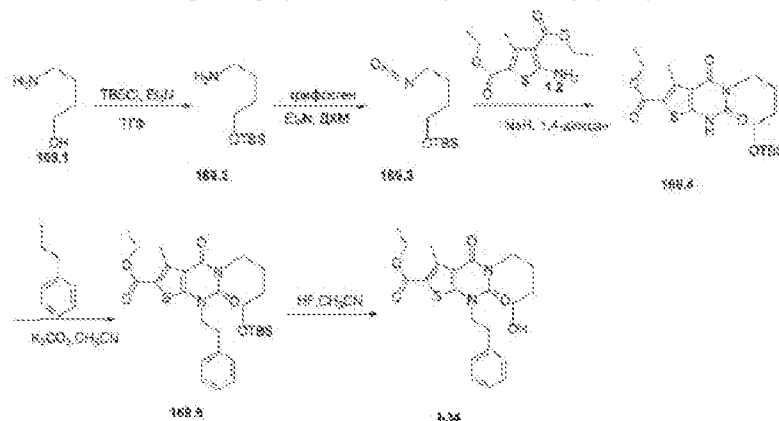
Сполуку I-55 отримували з I-46 аналогічно до способу синтезу 136.3. Виділяли 0,2 г білої твердої речовини з 56 % виходом. МС (ІЕР): m/z (M+H)⁺ 430. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,29 (t, J = 7,2, 3H), 2,34 (t, J = 7,5, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (t, J = 7,5, 2H), 4,02-4,13 (m, 4H), 4,28 (q, J = 7,2, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,24-7,38 (m, 6H).

Приклад 168: Синтез етил-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-3-[2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-іл)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-61).



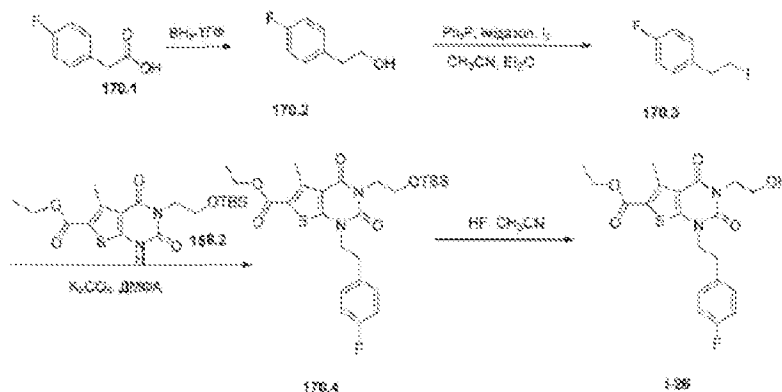
Сполуку I-61 отримували з I-55 аналогічно до способу синтезу сполуки I-45 з 136.3 (Приклад 136). Виділяли 16,7 мг білої твердої речовини із загальним 10 % виходом. МС (ІЕР): m/z (M+H)⁺ 455, (M+H+CH₃CN)⁺ 496. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,38 (t, J = 7,2, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,05 (t, J = 7,2, 2H), 3,27 (t, J = 7,2, 2H), 4,13 (t, J = 7,2, 3H), 4,31-4,39 (m, 4H), 7,23-7,32 (m, 5H).

Приклад 169: Синтез етил-3-(4-гідроксибутил)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-34).



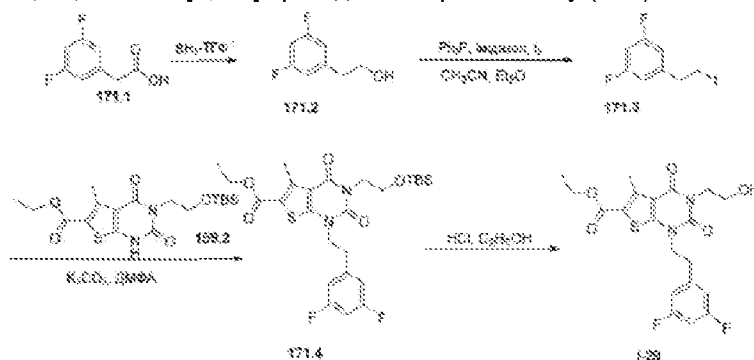
Сполуку I-34 отримували з 169.1 і 1.2 аналогічно до сполуки I-19 (Приклад 162). Виділяли 26 мг безбарвної маслянистої рідини із загальним 1,4 % виходом. МС (ІЕР): m/z (M+H)⁺ 431. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,38 (t, J=7,5, 2H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,10 (t, J=7,2, 2H), 3,60 (t, J=6,3, 2H), 3,99 (t, J=7,2, 2H), 4,19 (t, J=7,5, 2H), 4,34 (q, J=7,2, 2H), 7,19-7,31 (m, 2H).

Приклад 170: Синтез етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-3-(2-гідроксіетил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-26).



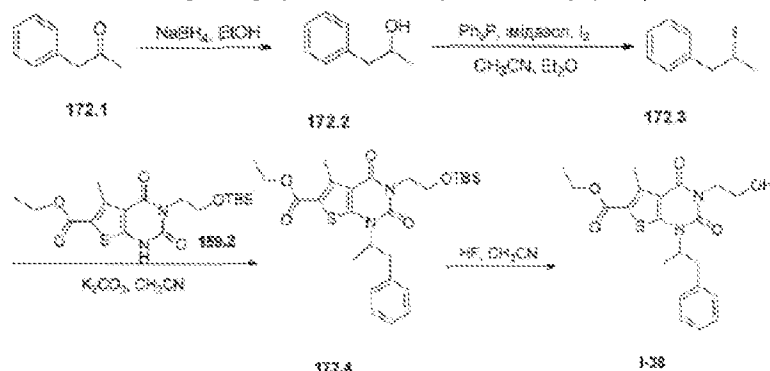
Сполуку 1-26 отримували з 170.1 і 159.2 аналогічно до способу синтезу сполуки 1-30 (Приклад 161). Виділяли 80 мг білої твердої речовини із загальним 60 % виходом. МС (ІЕР): m/z (M+H)⁺ 421. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,40 (t, J=7,2, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,06 (t, J=7,5, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,12 (t, J=7,8, 2H), 4,27 (t, J=5,1, 3H), 4,37 (q, J=7,2, 3H), 6,91-7,26 (m, 4H).

Приклад 171: Синтез етил-1-[2-(3,5-дифторфеніл)етил]-3-(2-гідроксietил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (1-29).



Сполуку 1-29 отримували з 171.1 і 159.2 аналогічно до сполуки 1-30 (Приклад 161) з тим винятком, що на останній стадії замість суміші HF /ацетонітрил використовували HCl /етанол. Виділяли 60 мг білуватої твердої речовини із загальним 39 % виходом. МС (ІЕР, m/z): (M+H)⁺ 439. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,41 (t, J=7,2, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,06 (t, J=7,8, 2H), 3,90 (t, J=5,4, 2H), 4,14 (t, J=8,1, 2H), 4,28 (t, J=8,1, 2H), 4,38 (q, J=7,2, 2H), 6,69-6,84 (m, 3H).

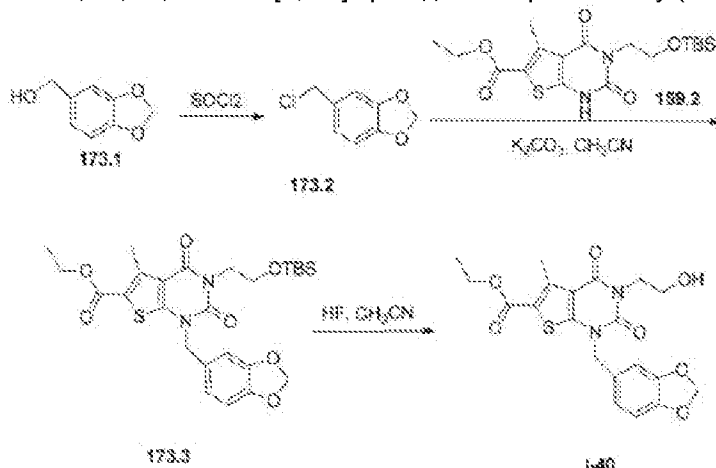
Приклад 172: Синтез етил-3-(2-гідроксietил)-5-метил-2,4-діоксо-1-(1-фенілпропан-2-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (1-36).



Синтез сполуки 172.2. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, така що витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 1-фенілпропану-2-он (3 г, 22,36 ммоль, 1,00 екв.) і етанол (50 мл). Після цього додавали NaBH_4 (1,7 г, 44,94 ммоль, 2,01 екв.) при температурі 5 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл хлориду амонію (нас.). Отриманий розчин екстрагували 2x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Це призводило до одержання 2,8 г (92 %) 1-фенілпропану-2-олу у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-36. Сполуку I-36 отримували з 172.2 і 159.2 аналогічно до способу синтезу I-30 (Приклад 161). Виділяли 23,4 мг білої твердої речовини із загальним 45 % виходом. МС (ІЕР): m/z 417 ($M+H$)⁺, 439 ($M+Na$)⁺, 480 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,36 (t, J=7,2, 3H), 1,70 (t, J=6,6, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 4,32 (q, J=6,6, 2H), 7,12-7,21 (m, 5H).

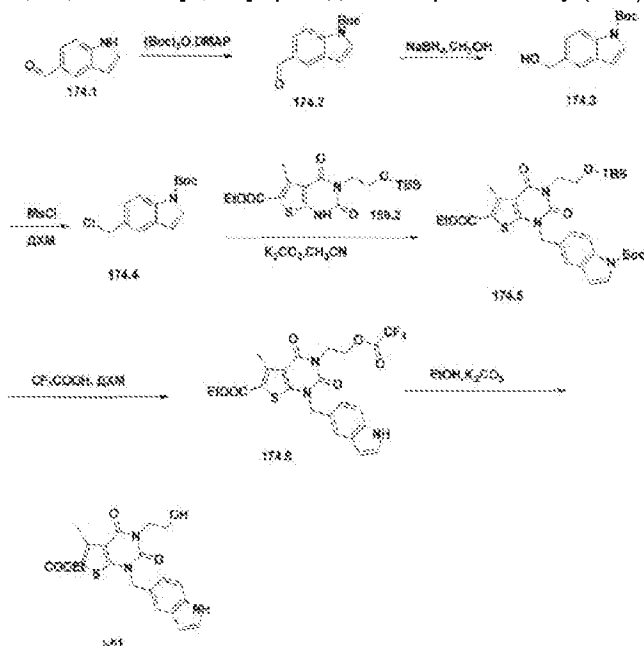
Приклад 173: Синтез етил-1-(2H-1,3-бензодіоксол-4-ілметил)-3-(2-гідроксіетил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-40).



Синтез сполуки 173.2. У 50 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримється в інертній атмосфері азоту, поміщали 173.1 (400 мг, 2,63 ммоль, 1,00 екв.), тіонілхлорид (626 мг, 5,26 ммоль, 2,00 екв.) і дихлорметан (20 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це призводило до одержання 460 мг (97 %) 173.2 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-40. I-40 синтезували з 173.2 і 159.2 у відповідності зі способом синтезу сполуки I-30 (Приклад 161). Виділяли 27,5 мг білої твердої речовини із загальним 39 % виходом. МС (ІЕР): m/z 433 ($M+H$)⁺, 455 ($M+Na$)⁺, 496 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1,26 (t, J=7,2, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,59 (t, J=6,0, 2H), 4,01 (t, J=6,6, 2H), 4,25 (q, J=7,2, 3H), 4,79 (t, J=6,0, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,85-6,95 (m, 3H).

Приклад 174: Синтез етил-3-(2-гідроксіетил)-1-(1H-індол-5-ілметил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-51).



Синтез сполуки 174.2. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (20 мл), 4-диметиламінопіридин (1,32 г, 10,80 ммоль, 1,08 екв.), 1H-індол-5-карбальдегід (1,45 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.) і (Boc)₂O (2,18 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і

сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Це призводило до одержання 2,1 г (86 %) 174.2 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки 174.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 174.2 (2,1 г, 8,56 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (20 мл). Потім додавали NaBH_4 (740 мг, 19,56 ммоль, 2,28 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при температурі 0 °С на бані вода/лід. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Це призводило до одержання 1,85 г (87 %) 174.3 у вигляді жовтої твердої речовини.

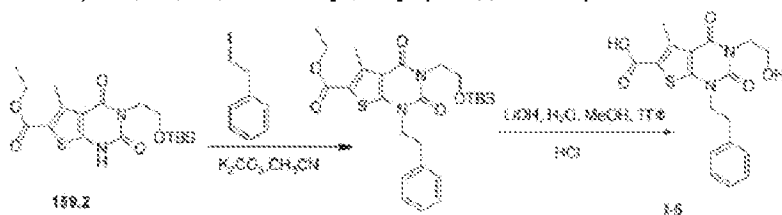
Синтез сполуки 174.4. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 174.3 (320 мг, 1,29 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (20 мл). Потім в отриману вище суміш додавали Et_3N (0,223 г, 2,21 ммоль, 1,70 екв.) і метансульфонілхлорид (222 мг, 1,94 ммоль, 1,50 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при температурі 0 °С на бані вода/лід. Потім реакцію гасили шляхом додавання 15 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x40 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:4). Очищення приводило до одержання 0,112 г (33 %) 174.4 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 174.5. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали CH_3CN (5 мл), NaI (0,005 г), карбонат калію (105 мг, 0,76 ммоль, 2,02 екв.), 159.2 (155 мг, 0,38 ммоль, 1,00 екв.) і 174.4 (100 мг, 0,38 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 50 °С на масляній бані. Потім реакцію гасили шляхом додавання 40 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x60 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 0,143 г (59 %) 174.5 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 174.6. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (10 мл), 174.5 (143 мг, 0,22 ммоль, 1,00 екв.) і CF_3COOH (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Це призводило до одержання 0,126 г (маса неочищеної речовини) 174.6 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки I-51. В 25 мл колбу з круглим дном поміщали етанол (5 мл), карбонат калію (276 мг, 2,00 ммоль, 8,30 екв.) і I-51 (126 мг, 0,24 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, концентрували у вакуумі і розбавляли 50 мл H_2O . Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали шляхом перекристалізації з суміші етилацетат:гексан (1/10). Це призводило до одержання 0,043 г (42 %) I-51 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1,27 (t, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,34 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

Приклад 175: Синтез 3-[2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]етил]-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (I-5).

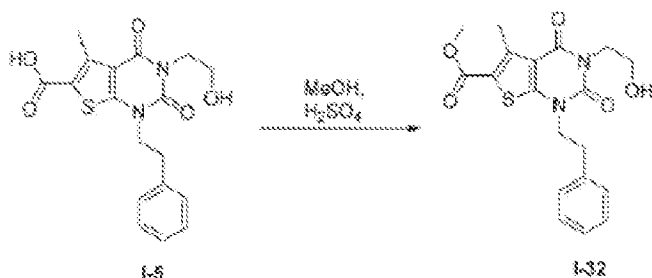


Синтез сполуки 175.1. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 159.2 (1,2 г, 2,91 ммоль, 1,00 екв.) в CH_3CN (50 мл), (2-йодетил)бензол (1,35 г, 5,82 ммоль, 2,00 екв.) і карбонат калію (1,2 г). Отриманий розчин нагрівали до температури зворотної конденсації протягом ночі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 1,5 г (95 %) 175.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-5. В 100 мл колбу з круглим дном поміщали 175.1 (500 мг, 0,9676 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (5 мл), метанол (5 мл), воду (5 мл) і LiOH (0,07 г). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Рівень кислотності розчину pH доводили до 1 за допомогою хлороводню. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Тверді речовини збирали шляхом фільтрування. Осад промивали етанолом. Отримували 300 мг (63 %) I-5 у вигляді білої твердої

речовини. МС (ІЕР): m/z 375 ($M+1$)⁺. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,74 (s, 3H), 3,00 (t, J=7,2, 2H), 3,51 (t, J=6,3, 2H), 3,96 (t, J=6,6, 2H), 4,09 (t, J=7,2, 2H), 4,78 (s, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H).

Приклад 176: Синтез метил-3-(2-гідроксіетил)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-37).



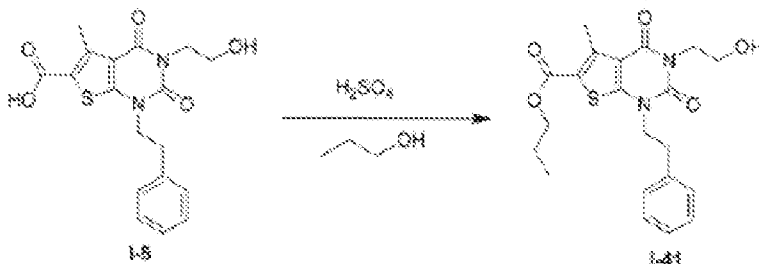
5

У 100 мл колбу з круглим дном поміщали I-5 (200 мг, 0,53 ммоль, 1,00 екв.), метанол (20 мл) і сірчану кислоту (0,1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 днів при температурі 50 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 5 мл води. рН розчину доводили до >7 за допомогою карбонату натрію (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x20 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (200 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм, 5 мкм; мобільна фаза: вода з 0,05 % NH₄HCO₃ і CH₃CN (від 8,0 % CH₃CN до 55,0 % за 20 хвилин); детектор: 254/220 нм. Отримували 20,2 мг (10 %) I-32 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 389 ($M+H$)⁺. ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 2,83 (s, 3H), 3,10 (t, J=7,5, 2H), 3,74 (t, J=6,3, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,14-4,20 (m, 4H), 7,22-7,30 (m, 5H).

10

15

Приклад 177: Синтез пропіл-3-(2-гідроксіетил)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-41).

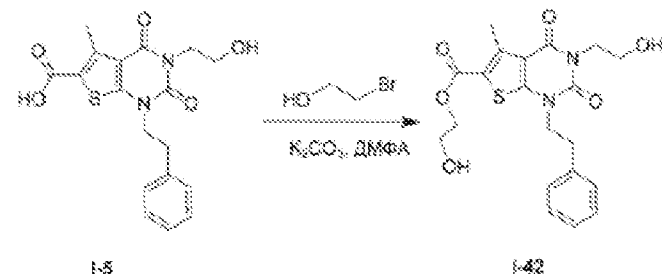


Сполуку I-41 отримували з I-5 і 1-пропанолу аналогічно до способу синтезу сполуки I-32 (Приклад 176). Це призводило до одержання 4,7 мг (2 %) I-41 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 417 ($M+H$)⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,05 (t, J=7,6, 3H), 1,78 (m, J=7,2, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,11 (t, J=7,6, 2H), 3,75 (t, J=6,8, 2H), 4,15-4,21 (m, 4H), 4,25 (t, J=6,4, 2H), 7,23-7,32 (m, 5H).

20

Приклад 178: Синтез 2-гідроксіетил-3-(2-гідроксіетил)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-42).

25

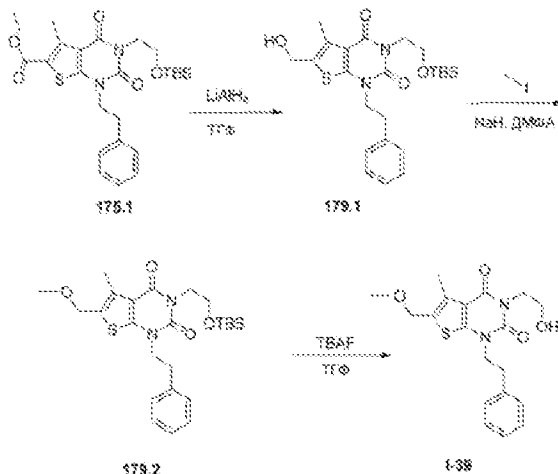


У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали I-5 (200 мг, 0,53 ммоль, 1,00 екв.), карбонат калію (221 мг, 1,60 ммоль, 2,99 екв.), 2-брометан-1-ол (100 мг, 0,80 ммоль, 1,50 екв.) та N,N-диметилформамід (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 80 °С. Охолоджували реакційну суміш. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (200 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм, 5 мкм; мобільна фаза: вода з 0,05 % NH₄HCO₃ і CH₃CN (від 6,0 % CH₃CN до 60,0 % за 14 хвилин); детектор: 254/220 нм. Це

30

призводило до одержання 30,7 мг (14 %) I-42 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 419 ($M+H$)⁺, 441 ($M+Na$)⁺, 482 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2,77 (s, 3H), 3,01 (t, J=7,6, 2H), 3,52 (t, J=6,0, 2H), 3,68 (t, J=4,8, 2H), 4,11 (t, J=7,6, 2H), 3,02 (t, J=7,6, 2H), 4,26 (t, J=4,8, 2H), 3,02 (t, J=7,6, 2H), 4,78 (t, 1H), 4,92 (t, 1H), 7,24-7,33 (m, 5H).

5 Приклад 179: Синтез 3-(2-гідроксіетил)-6-(метоксиметил)-5-метил-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-39).



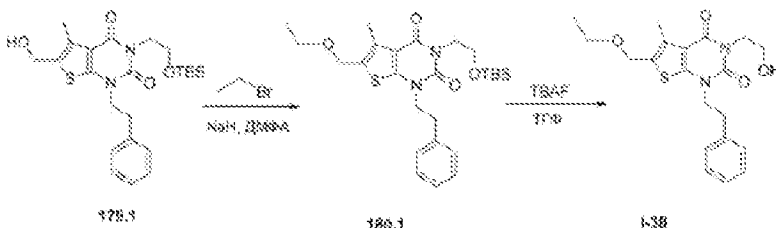
Синтез сполуки 179.1. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримється в інертній атмосфері азоту, поміщали розчин 175.1 (1 г, 1,94 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (20 мл). Після цього додавали LiAlH₄ (100 мг, 2,63 ммоль, 1,36 екв.) при температурі -78 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Це призводило до одержання 0,5 г (54 %) 179.1 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки 179.2. У 10 мл герметичну пробірку поміщали розчин 179.1 (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.), N,N-диметилформамід (5 мл) і гідрид натрію (19 мг, 0,55 ммоль, 1,76 екв., 70 %). Отриманий розчин перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Після цього по краплях додавали йодметан (67 мг, 0,47 ммоль, 1,50 екв.) при перемішуванні. Отриманий розчин залишали для проходження взаємодії при перемішуванні ще на 2 години при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 5 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x10 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 90 мг (59 %) 179.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-39. В 10 мл герметичну пробірку поміщали розчин 179.2 (90 мг, 0,18 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (2,5 мл) і TBAF (200 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Очищення приводило до одержання 34,7 мг (50 %) I-39 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 375 ($M+H$)⁺, 397 ($M+Na$)⁺.

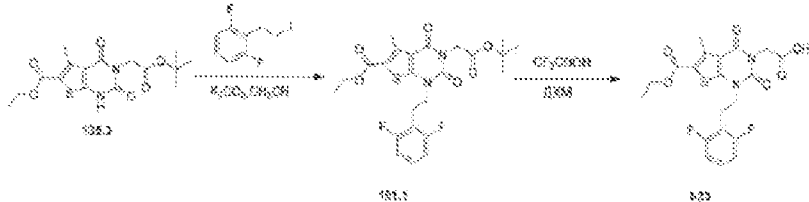
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2,37 (s, 3H), 2,98 (t, J=7,5, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,50 (q, J=6,6, 2H), 3,96 (t, J=6,6, 2H), 4,06 (t, J=7,5, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,76 (t, J=6,0, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H).

35 Приклад 180: Синтез 6-(етоксиметил)-3-(2-гідроксіетил)-5-метил-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-38).



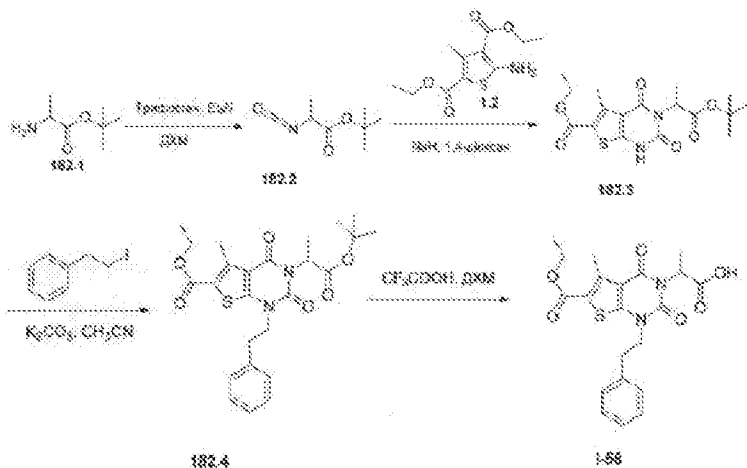
Сполуку I-38 отримували з 179.1 і етилброміду аналогічно до способу синтезу сполуки I-39 (Приклад 179). Виділяли 50,5 мг білої твердої речовини із загальним 42 % виходом. МС (ІЕР): m/z 389 (M+H)⁺, 411 (M+Na)⁺, 452 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,13 (t, J=7,2, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,98 (t, J=7,5, 2H), 3,42-3,51 (m, 4H), 4,14-4,20 (m, 4H), 4,54 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H).

Приклад 181: Синтез 2-[1-[2-(2,6-дифторфеніл)етил]-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-33).



Сполуку I-33 отримували з 135.3 і 1,3-дифтор-2-(2-йодетил)бензолу аналогічно до способу синтезу 136.2. Виділяли 36 мг білої твердої речовини із загальним 30 % виходом. МС (ІЕР): m/z 453 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1.32-1.40 (t, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.21-3.26 (t, 2H), 4.22-4.27 (t, 2H), 4.31-4.38 (q, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.91-6.96 (t, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 117,76.

Приклад 182: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-56).



Сполуку I-56 отримували з 182.1 і 1.2 аналогічно до сполуки 136.2 (Приклади 135 і 136). Виділяли 1,4 г білої твердої речовини із загальним 42 % виходом. МС (ІЕР): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,30 (t, J=7,2, 3H), 1,41 (d, J=6,8, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,01 (t, J=7,2, 2H), 4,13 (t, J=7,2, 2H), 4,29 (q, J=7,2, 2H), 5,39 (q, J=6,8, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 12,70 (s, 1H).

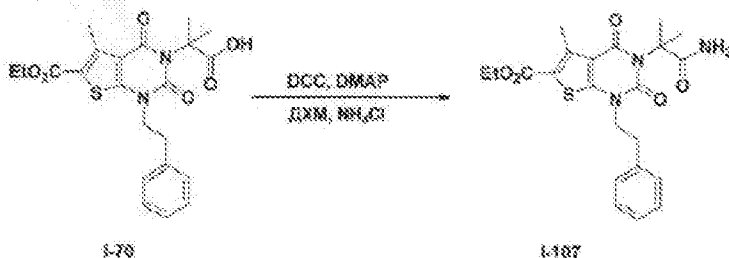
Приклад 183: Синтез етил-3-(1-карбамоїлетил)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-69).



У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 4-диметиламінопіридин (82 мг, 0,67 ммоль, 1,44 екв.), 182.4 (200 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.), NH₄Cl (1 г, 18,70 ммоль, 40,24 екв.), EDCI (130 мг, 0,68 ммоль, 1,46 екв.), CH₃CN (10 мл), етилацетат (10 мл) і НОВТ (100 мг, 0,74 ммоль, 1,59 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші

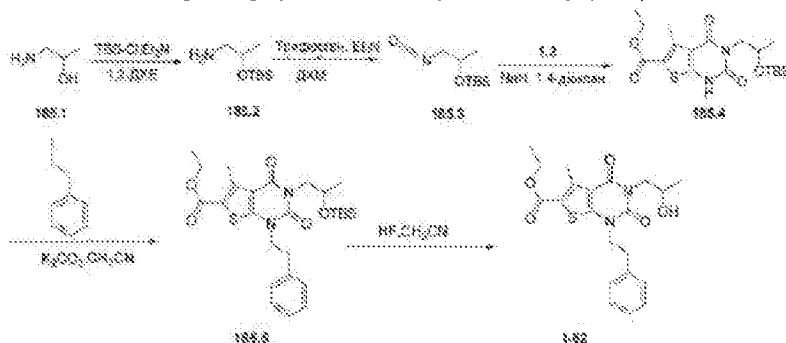
дихлорметан/метанол (20:1). Це призводило до одержання 0,12 г (60 %) I-69 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 430 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,97 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,07 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (q, J=7,2 Гц, 2H), 5,30 (q, J=7,2 Гц, 1H), 7,15-7,24 (m, 5H).

5 Приклад 184: Синтез етил-3-(1-карбамоїл-1-метилетил)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-107).



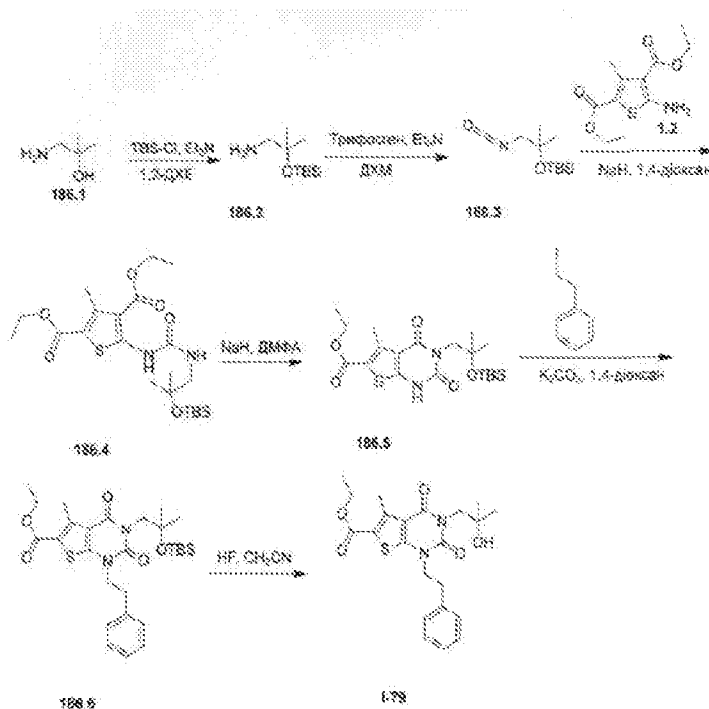
10 Сполуку I-107 отримували з I-70 (Приклад 120) і хлориду амонію аналогічно до способу синтезу сполуки I-121 (Приклад 4). Виділяли 70 мг білої твердої речовини з 70 % виходом. МС (ІЕР): m/z 466 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,37 (t, J=7,2, 3H), 1,80 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,07 (t, J=7,2, 2H), 4,12 (t, J=7,2, 2H), 4,33 (q, J=7,2, 2H), 7,22-7,34 (m, 5H).

Приклад 185: Синтез етил-3-(2-гідроксипропіл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-62).



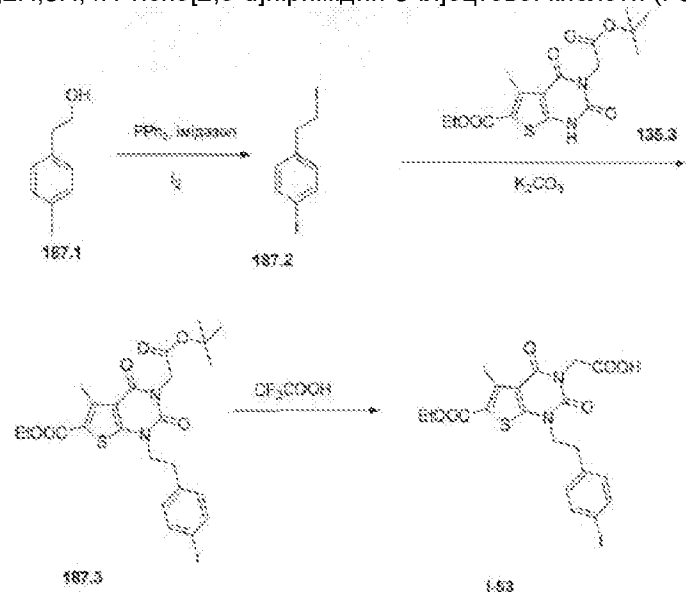
15 Сполуку I-62 отримували з 185.1 і 1.2 аналогічно до способу синтезу сполуки I-34 (Приклад 169). Виділяли 0,34 г білої твердої речовини із загальним 8 % виходом. МС (ІЕР): m/z 417 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1,02 (d, J=7,6 Гц, 3H), 1,29 (t, J=9,6 Гц, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,99 (t, J=9,6 Гц, 2H), 3,69 (q, J=10,8 Гц, 1H), 3,94 (m, J=7,2 Гц, 2H), 4,27 (q, J=9,2 Гц, 2H), 4,15 (t, J=10,0 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

20 Приклад 186: Синтез етил-3-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-79).



Сполуку I-79 отримували з 186.1 і 1.2 аналогічно до способу синтезу сполуки I-34 (Приклад 169). Виділяли 80 мг білої твердої речовини із загальним 10 % виходом. МС (ІЕР): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,07 (s, 6H), 1,30 (t, J=7,2 Гц, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,01 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,13 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,29 (q, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H).

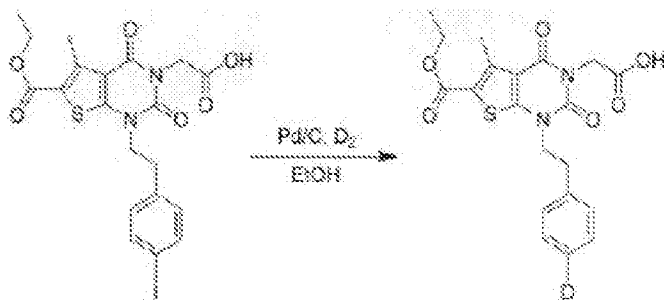
Приклад 187: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[2-(4-йодфеніл)етил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-53).



Синтез сполуки 187.2. 187.2 отримували з 187.1 аналогічно до способу синтезу 160.2. Виділяли 2,23 г білої твердої речовини з 78 % виходом.

Синтез сполуки I-53. Сполуку I-53 отримували з 187.2 і 135.3 аналогічно до способу синтезу 136.2. Виділяли 0,134 г білуватої твердої речовини із загальним 57 % виходом по сполуці 135.3. МС (ІЕР): m/z 543 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1,43 (t, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 2H).

Приклад 188: Синтез 2-(1-(4-дейтерофенетил)-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)оцтової кислоти (I-66).

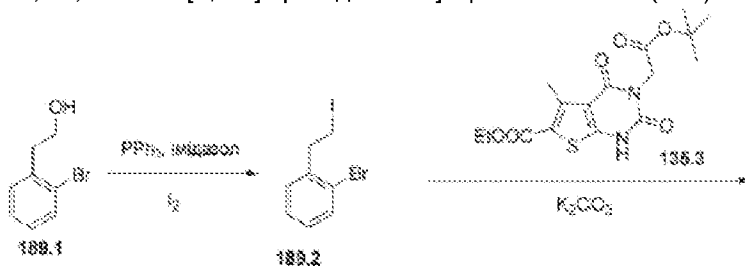


I-53

I-66

У 50 мл колбу з круглим дном поміщали етанол (20 мл), I-53 (Приклад 187; 73 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.). Після цього додавали 10 % паладій на вуглецевій підкладці (100 мг) в атмосфері азоту. Колбу вакуумували і тричі продували азотом, після чого продували газоподібним дейтерієм. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері газоподібного дейтерію. Відфільтровували тверді речовини. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (80 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм, 5 мкм; мобільна фаза: вода з 0,05 % NH_4HCO_3 і CH_3CN (від 5,0 % CH_3CN до 53,0 % за 16 хвилин); детектор: 254/220 нм. Це призводило до одержання 0,04 г (71 %) I-66 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z ($M+H$)⁺ 418. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,41 (t, J=7,2, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,09 (t, J=8,1, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,38 (q, J=7,2, 2H), 4,82 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H).

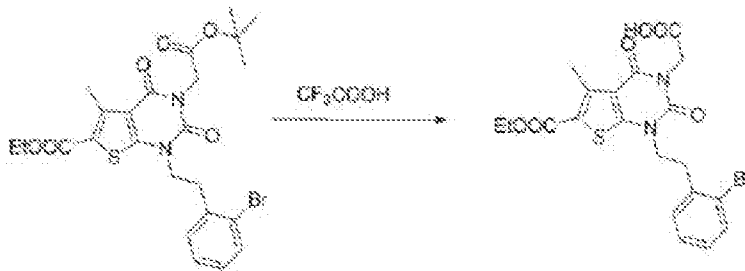
Приклад 189: Синтез 2-[1-[2-(2-бромфеніл)етил]-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-54).



189.1

189.2

135.3

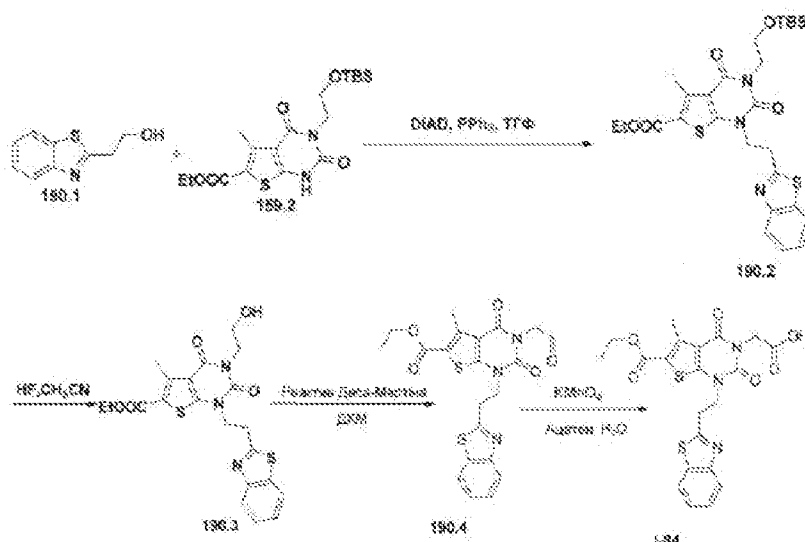


189.3

I-54

Сполуку I-54 отримували з 189.1 і 135.3 аналогічно до способу синтезу I-53 (Приклад 187). Виділяли 0,2 г білої твердої речовини із загальним 38 % виходом по сполуці 135.3. МС (ІЕР): m/z ($M+H$)⁺ 495. ¹H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1,38 (t, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,54 (m, 1H).

Приклад 190: Синтез 2-[1-[2-(1,3-бензотіазол-2-іл)етил]-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-84).



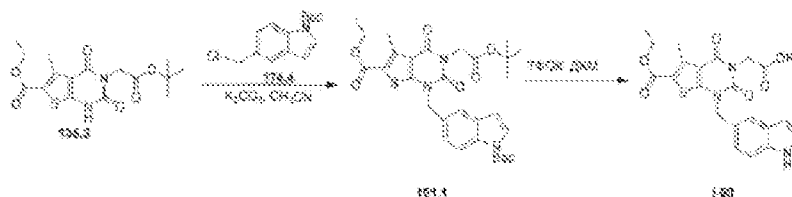
Синтез сполуки 190.2. У 25 мл колбу з круглим дном, таку що продувається N_2 , поміщали тетрагідрофуран (5 мл), 2-(1,3-бензотіазол-2-іл)етан-1-ол (358 мг, 2,00 ммоль, 2, 00 екв.), PPh_3 (524 мг, 2,00 ммоль, 2,00 екв.), DIAD (292 мг, 1,44 ммоль, 1,45 екв.) і 159.2 (412 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Це призводило до одержання 0,350 г (61 %) 190.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 190.3. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали CH_3CN (15 мл), 190.2 (352 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.) і HF (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл бікарбонату натрію (нас.). Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (50 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм, 5 мкм; мобільна фаза: вода з 0,05 % ТФОК і CH_3CN (від 12,0 % CH_3CN до 58,0 % за 10 хвилин); детектор: 254/220 нм. Отримували 142 мг продукту. Це призводило до одержання 14,7 мг (5 %) 190.3 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 460 ($M+H$)⁺. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,39 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H).

Синтез сполуки 190.4. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 190.3 (74 мг, 0,16 ммоль, 1,00 екв.), дихлорметан (10 мл) і реактив Деса-Мартіна (740 мг, 1,75 ммоль, 10,84 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 40 °C на масляній бані. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Це призводило до одержання 87 мг (маса неочищеної речовини) 190.4 у вигляді білої твердої речовини.

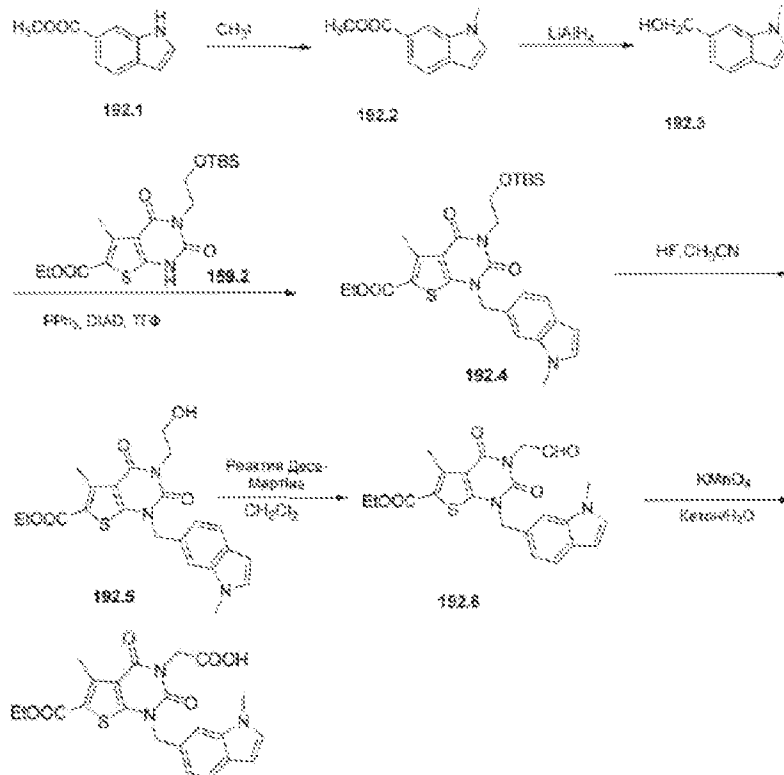
Синтез сполуки I-84. В 10 мл колбу з круглим дном поміщали 190.4 (87 мг, 0,19 ммоль, 1,00 екв.), ацетон (3 мл), H_2O (2 мл) і перманганат калію (25,4 мг, 0,16 ммоль, 0,85 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Це призводило до одержання 16 мг (18 %) I-84 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 474 ($M+H$)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,27 (t, $J=7,2$, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,57 (t, $J=7,2$, 2H), 4,27 (q, $J=7,2$, 2H), 4,44 (t, $J=7,2$, 2H), 4,53 (s, 3H), 7,43 (t, $J=7,6$, 1H), 7,51 (t, $J=7,2$, 1H), 7,95 (d, $J=8,0$, 1H), 8,08 (d, $J=7,6$, 1H).

Приклад 191: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-(1H-індол-5-ілметил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-90).



Сполуку 190 отримували з 135.3 і 174.4 аналогічно до способу синтезу 136.2. Виділяли 11 мг білуватої твердої речовини з 12 % виходом по сполуці 135.3. МС (ІЕР): m/z 442 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1,25 (t, J=7,2, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,23 (q, J=7,2, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,08 (d, J=6,6, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 11,14 (s, 3H).

5 Приклад 192: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-1-[(1-метил-1H-індол-6-іл)метил]-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (1-74).



Синтез сполуки 192.2. У 500 мл колбу з круглим дном поміщали N,N-диметилформамід (200
10 мл) і метил-1H-індол-6-карбоксилат (7 г, 39,96 ммоль, 1,00 екв.). Додавали гідрид натрію (1,9 г, 47,50 ммоль, 1,19 екв., 60 %) при температурі 0 °С і перемішування продовжували ще 30 хвилин при зазначеній температурі, після чого додавали CH₃I (6,8 г, 47,91 ммоль, 1,20 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі 0 °С на бані вода/лід. Потім реакцію гасили шляхом додавання 120 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x150 мл
15 етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 7,2 г (95 %) 192.2 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки 192.3. У 500 мл колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (300 мл) і
20 192.2 (5,67 г, 29,97 ммоль, 1,00 екв.). В отриманий розчин додавали LiAlH₄ (2,28 г, 60,08 ммоль, 2,00 екв.) при температурі -5 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі -5 °С на бані лід/сіль. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл етилацетату і 150 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x150 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2).
25 Очищення приводило до одержання 5,0 г (98 %) 192.3 у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки 192.4. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 192.3 (322 мг, 2,00
30 ммоль, 2,00 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл), PPh₃ (524 мг, 2,00 ммоль, 2,00 екв.), DIAD (292 мг, 1,44 ммоль, 1,45 екв.) і 159.2 (412 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Це призводило до
35 одержання 0,12 г (22 %) 192.4 у вигляді білої твердої речовини.

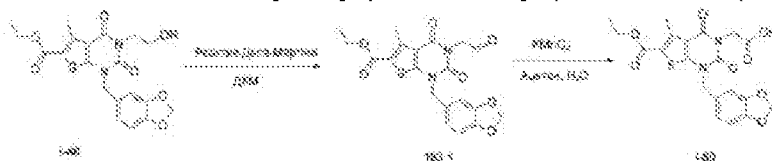
Синтез сполуки 192.5. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали CH₃CN (15 мл), 192.4 (120 мг, 0,22 ммоль, 1,00 екв.) і HF (3 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при

кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 10 мл NaHCO_3 (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, промивали карбонатом натрію (водн.) і сольовим розчином, сушили та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (80 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм, 5 мкм; мобільна фаза: вода з 0,05 % NH_4HCO_3 і CH_3CN (від 7,0 % CH_3CN до 63,0 % за 18 хвилин); детектор: 254/220 нм. Це призводило до одержання 0,075 г (79 %) 192.5 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,38 (t, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,36 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 6,48 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H).

Синтез сполуки 192.6. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (20 мл), 192.5 (61 мг, 0,14 ммоль, 1,00 екв.) і реактив Деса-Мартіна (157 мг, 0,37 ммоль, 2,68 екв.). Отриманий розчин нагрівали до температури зворотної конденсації протягом ночі на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:2). Це призводило до одержання 0,035 г (58 %) 192.6 у вигляді білої твердої речовини.

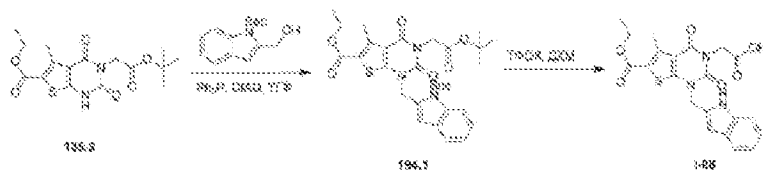
Синтез сполуки I-74. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали воду (4 мл), ацетон (20 мл) і 192.6 (35 мг, 0,08 ммоль, 1,00 екв.). Після цього додавали KMnO_4 (13 мг, 0,08 ммоль, 1,03 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 2 мл етилацетату. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (50 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм, 5 мкм; мобільна фаза: вода з 0,05 % ТФОК і CH_3CN (від 8,0 % CH_3CN до 57,0 % за 16 хвилин); детектор: 254/220 нм. Це призводило до одержання 0,011 г (30 %) I-74 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 1,25 (t, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,41 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 1H).

Приклад 193: Синтез 2-[1-(2H-1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-50).



Сполуку I-50 отримували зі сполуки I-40 (Приклад 173) аналогічно до способу синтезу сполуки I-74 (Приклад 192). Виділяли 7,6 мг білої твердої речовини з 6 % виходом по сполуці I-40. МС (ІЕР): m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,35 (t, J=7,2, 3H), 2,81 (s, 3H), 4,32 (q, J=7,2, 3H), 4,76 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,94 (s, 3H), 6,79-6,91 (m, 3H).

Приклад 194: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-(1H-індол-2-ілметил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-88).

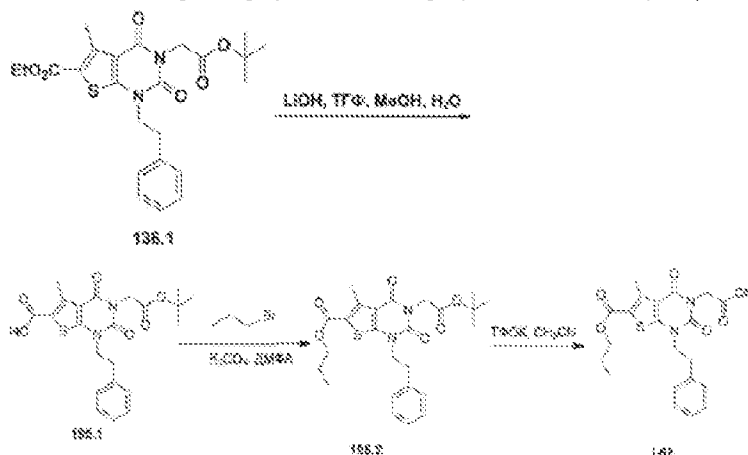


Синтез сполуки 194.1. У 25 мл колбу з круглим дном поміщали розчин 174.4 (322 мг, 1,30 ммоль, 1,30 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл), PPh_3 (524 мг, 2,00 ммоль, 2,00 екв.), DIAD (292 мг, 1,44 ммоль, 1,45 екв.) і 135.3 (368 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:15). Очищення приводило до одержання 0,244 г (41 %) 194.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-88. В 25 мл колбу з круглим дном поміщали дихлорметан (10 мл), 194.1 (20 мг, 0,03 ммоль, 1,00 екв.) і CF_3COOH (4 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (30 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм, 5 мкм; мобільна фаза: вода з 0,05 % NH_4HCO_3 і CH_3CN (від 6,0 % CH_3CN до 55,0 % за 13 хвилин); детектор: 254/220 нм. Це призводило до одержання 0,0065 г (44 %) I-88 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,44 (t,

$J=7,2$, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,40 (q, $J=7,2$, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,11 (t, $J=7,2$, 1H), 7,20 (t, $J=7,6$, 1H), 7,36 (d, $J=8,4$, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$, 1H), 8,79 (s, 1H).

Приклад 195: Синтез 2-[5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-6-(пропоксикарбоніл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-68).



5

Синтез сполуки 195.1. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 136.1 (5,1 г, 10,79 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (5 мл), метанол (10 мл), воду (10 мл) і LiOH (770 мг, 32,15 ммоль, 2,98 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш розбавляли 100 мл H₂O. Рівень кислотності розчину pH доводили до 3 за допомогою хлороводню (10 %). Отриманий розчин екстрагували 3x100 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші дихлорметан/метанол (100:1). Це призводило до одержання 2,3 г (48 %) 195.1 у вигляді білої твердої речовини.

10

Синтез сполуки 195.2. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 195.1 (150 мг, 0,34 ммоль, 1,00 екв.), N,N-диметилформамід (10 мл), карбонат калію (140 мг, 1,01 ммоль, 3,00 екв.) і 1-бромпропан (83 мг, 0,67 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 50 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:50). Це призводило до одержання 130 мг (79 %) 195.2 у вигляді білої твердої речовини.

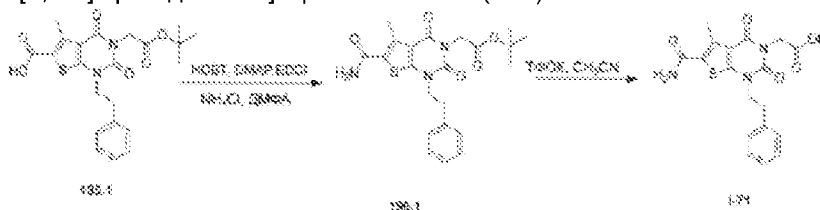
15

Синтез сполуки I-68. В 25 мл колбу з круглим дном поміщали 195.2 (130 мг, 0,27 ммоль, 1,00 екв.), CF₃COOH (2 мл) і CH₃CN (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Неочищений продукт перекристалізовували з суміші ЕА:н-гексан в співвідношенні 1:5. Це призводило до одержання 40,9 мг (36 %) I-68 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0,87 (t, $J=6,4$, 3H), 1,65-1,74 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,01 (t, $J=7,2$, 2H), 4,14 (t, $J=7,2$, 2H), 4,21 (t, $J=6,8$, 3H), 2,75 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 5H).

20

25

Приклад 196: Синтез 2-[6-карбамоіл-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-71).



30

Синтез сполуки 196.1. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали НОВТ (50 мг, 0,37 ммоль, 1,10 екв.), 195.1 (150 мг, 0,34 ммоль, 1,00 екв.), 4-диметиламінопіридин (45 мг, 0,37 ммоль, 1,09 екв.), NH₄Cl (72 мг, 1,35 ммоль, 3,99 екв.), N,N-диметилформамід (10 мл) і EDC (71 мг, 0,46 ммоль, 1,36 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x20 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили та концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Це призводило до одержання 500 мг (маса неочищеної речовини) 196.1 у вигляді білої твердої речовини.

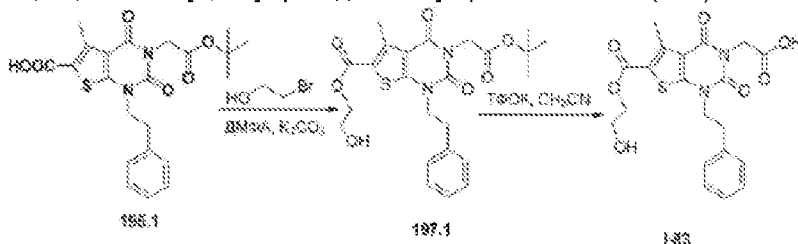
35

Синтез сполуки I-71. Сполуку I-71 отримували з 196.1 аналогічно до способу синтезу сполуки I-68 (Приклад 195). Виділяли 27 мг білої твердої речовини з 6 % виходом. МС (ІЕР): m/z

40

388 (M+H)⁺, 410 (M+Na)⁺, 429 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,66 (s, 3H), 2,99 (t, J=8,0, 2H), 4,07 (t, J=7,6, 2H), 4,37 (s, 2H), 7,22-7,34 (m, 5H), 7,55 (s, 2H).

Приклад 197: Синтез 2-[6-[(2-гідроксіетоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1Н,2Н,3Н,4Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-83).

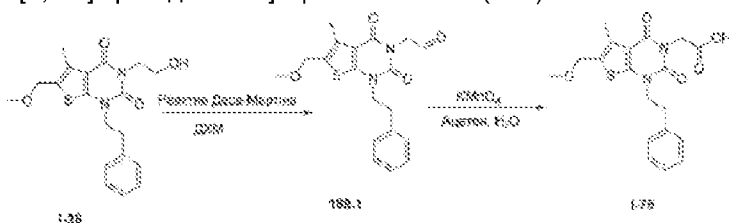


5

Синтез сполуки 197.1. Сполуку 197.1 отримували з 195.1 аналогічно до способу синтезу I-42 (Приклад 178). Виділяли 140 мг (85 %) білої твердої речовини.

Синтез сполуки І-83. Сполуку І-83 отримували з 197.1 аналогічно до сполуки І-68 (Приклад 195). Виділяли 35,2 мг білої твердої речовини з 28 % виходом. МС (ІЕР): m/z 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2,76 (s, 3H), 3,02 (t, J=7,6, 2H), 3,68 (t, J=4,8, 2H), 4,14 (t, J=7,6, 2H), 4,27 (t, J=4,8, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 5H).

Приклад 198: Синтез 2-[6-(метоксиметил)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1Н,2Н,3Н,4Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-75).

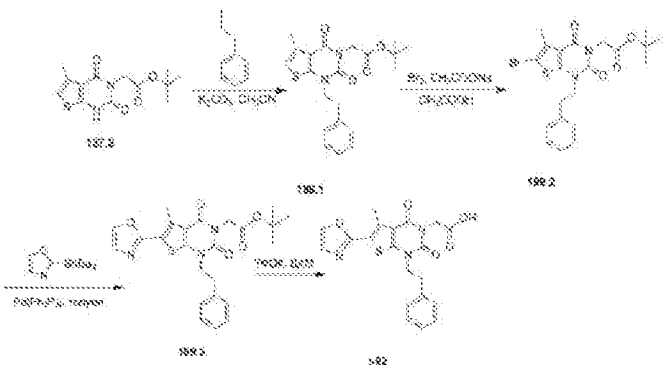


15

Сполуку І-75 отримували з І-39 (Приклад 179) аналогічно до способу синтезу сполуки І-84 (Приклад 190). Виділяли 49,5 мг білої твердої речовини з 40 % виходом по сполуці І-39. МС (ІЕР): m/z 389 (M+H)⁺, 411 (M+Na)⁺, 452 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,35 (s, 3H), 2,99 (t, J=7,5, 2H), 3,32 (s, 3H), 4,08 (t, J=7,2, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,19-7,32 (m, 5H), 12,94 (s, 1H).

20

Приклад 199: Синтез 2-[5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-92).

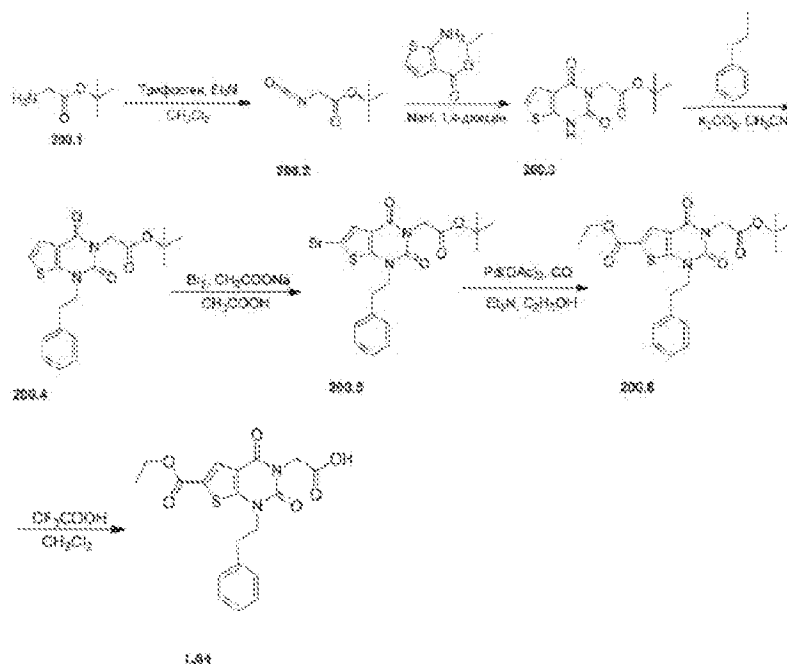


Синтез сполуки 199.1. Сполуку 199.1 отримували з 137.2 аналогічно до способу синтезу 136.1. Виділяли 0,87 г жовтої твердої речовини з 64 % виходом.

Синтез сполуки 199.2. Сполуку 199.2 отримували з 199.1 аналогічно до способу синтезу сполуки 137.3. Виділяли 0.56 г білої твердої речовини з 94 % виходом.

Синтез сполуки І-92. Сполуку І-92 отримували з 199.2 аналогічно до сполуки І-141 (Приклад 7). Виділяли 24 мг (52 %) білої твердої речовини.

Приклад 200: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-91).



I-91

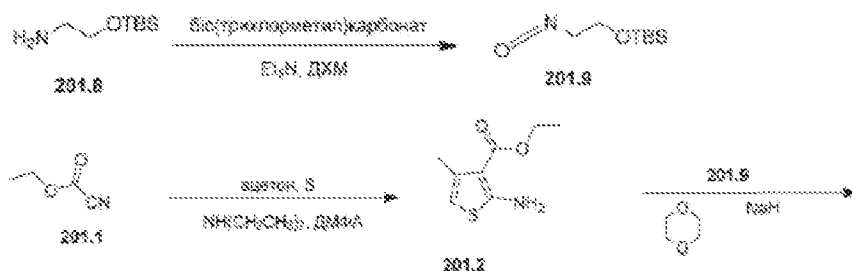
Синтез сполуки 200.4. Сполуку 200.4 отримували з 200.1 і етил-2-амінотіофен-3-карбоксилату аналогічно до способу синтезу 136.1 (Приклади 135 і 136). Виділяли 1,1 г жовтої твердої речовини із загальним 12 % виходом.

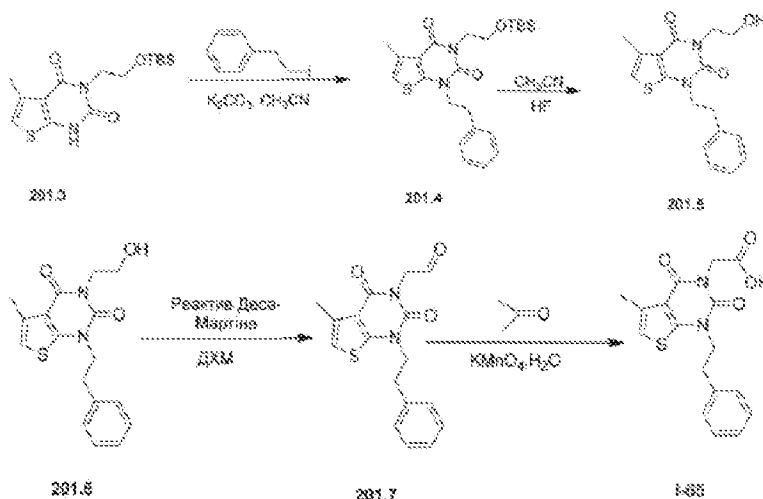
Синтез сполуки 200.5. Сполуку 200.5 отримували з 200.4 у відповідності зі способом синтезу 137.3. Виділяли 1,1 г білої твердої речовини з 83 % виходом.

Синтез сполуки 200.6. У 100 мл реактор, стійкий до тиску (7 атм), поміщали Pd(OAc)₂ (100 мг, 0,45 ммоль, 0,41 екв.), 200.5 (500 мг, 1,07 ммоль, 1,00 екв.), етанол (50 мл) і триетиламін (220 мг, 2,17 ммоль, 2,02 екв.). Потім вводили CO (газ.), підтримуючи тиск 7 атм. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 100 °С. Після охолодження отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 130 мг (26 %) 200.6 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-91. Сполуку I-91 отримували з 200.6 аналогічно до способу синтезу сполуки 2.5. МС (ІЕР): m/z 403 (M+H)⁺, 425 (M+Na)⁺, 444 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, J=6,9, 3H), 3,02 (t, J=7,2, 2H), 4,15 (t, J=7,2, 2H), 4,30 (q, J=6,9, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,18-7,30 (m, 5H), 7,81 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Приклад 201: Синтез 2-[2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-65).





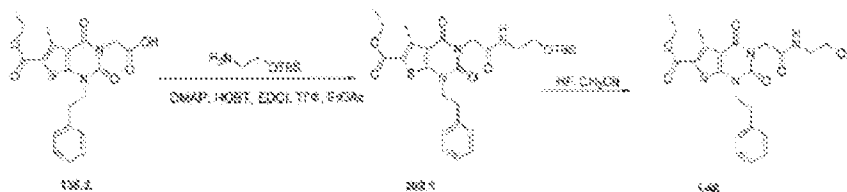
Синтез сполуки 201.9. Сполуку 201.9 отримували з (2-аміноетокси)(трет-бутил)диметилсілану аналогічно до сполуки 169.3. Виділяли 13 г (маса неочищеної речовини) жовтої рідини.

Синтез сполуки 201.2. У 500 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали етил-2-ціаноацетат (22,6 г, 199,80 ммоль, 1,00 екв.), етанол (200 мл), пропан-2-он (11,6 г, 199,73 ммоль, 1,00 екв.), диетиламін (14,6 г) і S (6,4 г). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 50 °С. Відфільтровували тверді речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/ПЕ (1:100-1:20). Це призводило до одержання 6,47 г (17 %) 201.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 201.5. Сполуку 201.5 отримували з 201. 2 аналогічно до сполуки I-34 (Приклад 169). Виділяли 12,6 мг білої твердої речовини із загальним 0,003 % виходом. МС (ІЕР): m/z 331.1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 2,37 (s, 3H), 2,96-3,01 (t, 2H), 3,58-3,62 (t, 2H), 3,92-3,96 (t, 2H), 4,04-4,09 (t, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,21-7,32 (m, 5H).

Синтез сполуки I-65. Сполуку I-65 отримували з 201.5 аналогічно до сполуки I-84 (Приклад 190). Виділяли 30,8 мг білої твердої речовини з 29 % виходом по сполуці 201.5. МС (ІЕР): m/z 367.1 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 2,36 (s, 3H), 2,97-3,02 (t, 2H), 4,06-4,11 (t, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

Приклад 202: Синтез етил-3-[[[(2-гідроксіетил)карбамоїл]метил]-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-48).

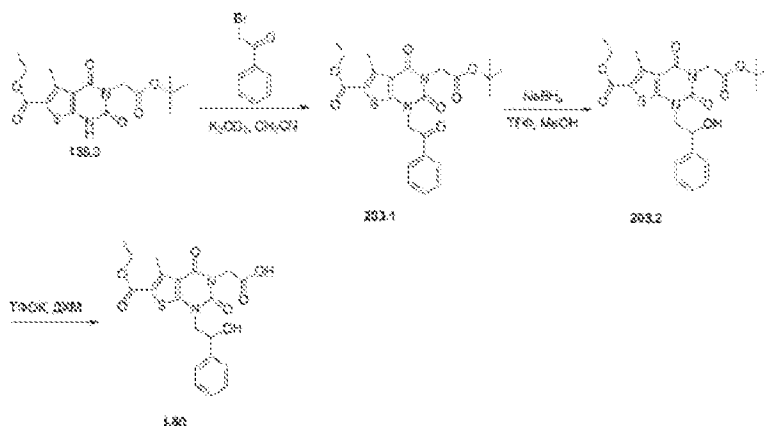


Синтез сполуки 202.1. Сполуку 202.1 отримували з 136.2 і (2-аміноетокси)(трет-бутил)диметилсілану аналогічно до 136.3. Виділяли 0,7 г білої твердої речовини з 98 % виходом.

Синтез сполуки I-48. Сполуку I-48 отримували з 202.1 аналогічно до сполуки I-20 (Приклад 160). Виділяли 0,46 г білої твердої речовини з 80 % виходом. МС (ІЕР): m/z 460 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 1,38 (t, J=7,2 Гц, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,10 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,37 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,64 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,18 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,34 (q, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H).

Приклад 203: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-(2-гідрокси-2-фенілетил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-60).



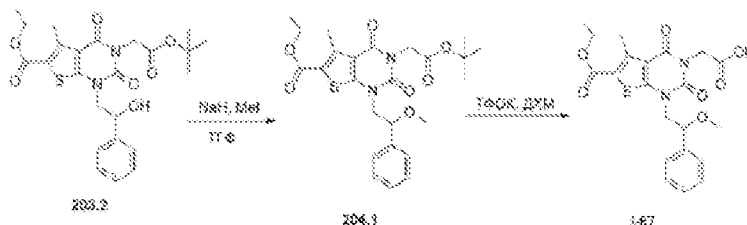
Синтез 203.1. Сполуку 203.1 отримували з 135.3 і 2-бром-1-фенілетан-1-ону аналогічно до 136.1. Виділяли 0,34 г світло-жовтої твердої речовини з 51 % виходом.

Синтез 203.2. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 203.1 (300 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.), метанол (5 мл), тетрагідрофуран (5 мл) і NaBH₄ (25 мг, 0,66 ммоль, 1,07 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 5 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 2х5 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Це призводило до одержання 160 мг (53 %) 203.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 1-60. Сполуку 1-60 отримували з 203.2 у відповідності зі способом синтезу сполуки 2.5. Виділяли 20,4 мг білої твердої речовини з 38 % виходом. МС (ІЕР): m/z 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,31 (t, J=7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,77-3,85 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 4,29 (q, J=6,9, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,99 (d, J=7,2, 1H), 5,89 (s, 1H), 7,30-7,43 (m, 5H).

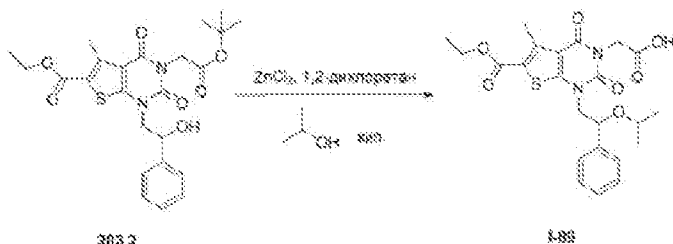
Приклад 204: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-(2-метокси-2-фенілетил)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (1-67).



Синтез сполуки 204.1. У 50 мл колбу з круглим дном, таку що продувається і витримється в інертній атмосфері азоту, поміщали 203.2 (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (10 мл). Після цього додавали гідрид натрію (8,2 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.). Суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі 0 °С. В отриману суміш додавали CH₃I (43,6 мг, 0,31 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 5 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 2х5 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/ПЕ (1:10). Це призводило до одержання 70 мг (68 %) 204.1 у вигляді білої твердої речовини.

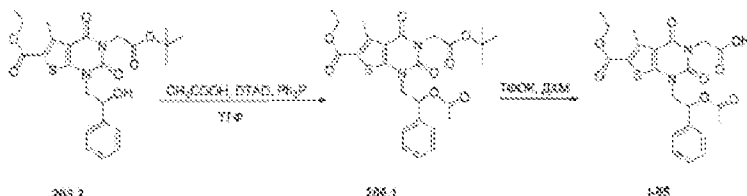
Синтез сполуки 1-67. Сполуку 1-67 отримували з 204.1 у відповідності зі способом синтезу сполуки 2.5. Виділяли 30,5 мг білої твердої речовини з 49 % виходом. МС (ІЕР): m/z 447 (M+H)⁺, 469 (M+Na)⁺, 469 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,31 (t, J=7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,94-4,15 (m, 2H), 4,30 (q, J=6,6, 2H), 4,56-4,65 (m, 3H), 7,34-7,46 (m, 5H), 12,98 (s, 1H).

Приклад 205: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-[2-феніл-2-(пропан-2-ілокс)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (1-89).



У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 203.2 (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.), 1,2-дихлоретан (20 мл), ZnCl_2 (33 мг, 0,24 ммоль, 1,18 екв.) і пропан-2-ол (25 мг, 0,42 ммоль, 2,03 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при температурі 50 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Неочищений продукт (110 мг) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (SHIMADZU): колонка: SunFire Prep C18, 19*150 мм, 5 мкм; мобільна фаза: вода з 0,05 % NH_4HCO_3 і CH_3CN (від 6,0 % CH_3CN до 49,0 % за 19 хвилин); детектор: 254/220 нм. Очищення приводило до одержання 23,8 мг (25 %) I-89 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 475 ($\text{M}+\text{H}^+$), 497 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 538 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0,85 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 5H).

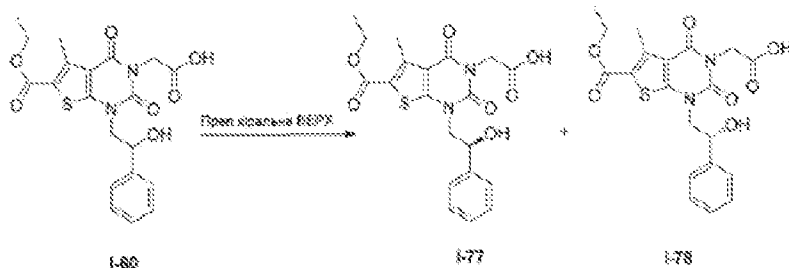
Приклад 206: Синтез 2-[1-[2-(ацетилокси)-2-фенілетил]-6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-85).



Синтез сполуки 206.1. У 10 мл герметичну пробірку, таку що продувається і витримується в інертній атмосфері азоту, поміщали 203.2 (200 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.), DTAD (188 мг, 0,82 ммоль, 2,00 екв.), тетрагідрофуран (5 мл), PPh_3 (214 мг, 0,82 ммоль, 2,00 екв.) і оцтову кислоту (49 мг, 0,82 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/ПЕ (1:15). Це приводило до одержання 76 мг (35 %) 206.1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-85. Сполуку I-85 отримували з 206.1 аналогічно до 2.5. Виділяли 23,1 мг (34 %) білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 475 ($\text{M}+\text{H}^+$), 415 ($\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{COOH}^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,40 (t, $J=7,2$, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 4,33-4,40 (m, 4H), 4,72 (t, $J=5,1$, 2H), 6,25 (t, $J=7,2$, 1H), 7,37-7,50 (m, 5H).

Приклад 207: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[(2S)-2-гідрокси-2-фенілетил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-77) і Приклад 208: 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[(2R)-2-гідрокси-2-фенілетил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтова кислота (I-78).

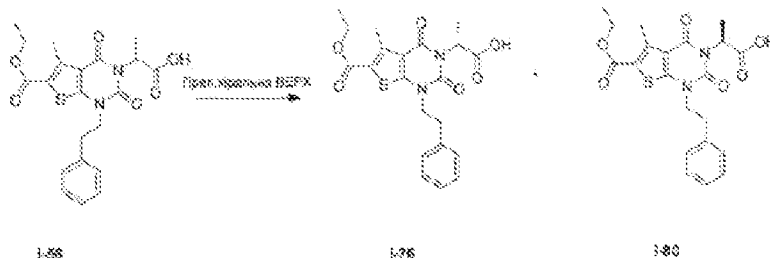


Сполуку I-60 (120 мг, 0,28 ммоль, 1,00 екв.) очищали шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC (SFC), 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (0,1 % ТФОК) (витримували при 20,0 % етанолу (0,1 % ТФОК) протягом 18 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Це приводило до одержання 24,6 мг (t_R = 10,1 хв, 21 %) I-77 у вигляді білої твердої речовини і 15,2 мг (12,5 хв, 13 %) I-78 у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу I-77: МС (ІЕР): m/z 433 ($\text{M}+\text{H}^+$), 496 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,32 (t, $J=7,2$, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,29 (q, $J=6,9$, 2H), 4,57 (d, $J=6,0$, 2H), 4,99 (t, $J=4,8$, 1H), 5,90 (d, $J=4,4$, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H).

Дані аналізу I-78: МС (ІЕР): m/z 433 ($M+H$)⁺, 496 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,32 (t, J=7,2, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,29 (q, J=6,9, 2H), 4,57 (d, J=6,0, 2H), 4,99 (t, J=4,8, 1H), 5,90 (d, J=4,4, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H).

Приклад 209: Синтез (2R)-2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-76) і Приклад 210: Синтез (2S)-2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-80).

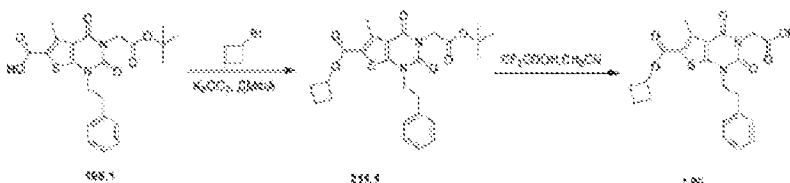


Енантіомери I-56 розділяли шляхом хіральної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IA, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (0,1 % ДЕА) (витримували при 40,0 % етанолу (0,1 % ДЕА) протягом 20 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Це призводило до одержання 20 мг (t_R = 5,27 хв, 31 %) I-76 у вигляді білої твердої речовини і 20 мг (t_R = 10,4 хв, 27 %) I-80 у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу I-76: МС (ІЕР): m/z 431 ($M+H$)⁺. ¹Н ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 1,29 (t, J=9,6 Гц, 3H), 1,48 (d, J=10,0 Гц, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,00 (t, J=9,6 Гц, 2H), 4,12 (t, J=10,0 Гц, 2H), 4,28 (q, J=9,6 Гц, 2H), 5,37 (q, 1H), 7,18-7,30 (m, 5H), 12,72 (s, 1H).

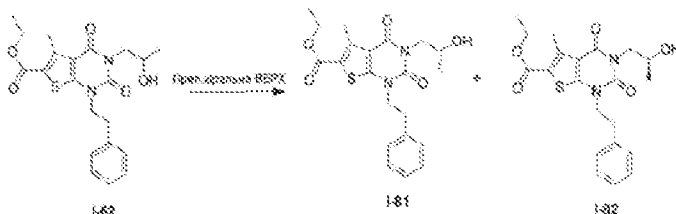
Дані аналізу I-80: МС (ІЕР): m/z 431 ($M+H$)⁺. ¹Н ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 1,29 (t, J=9,6 Гц, 3H), 1,42 (d, J=9,6 Гц, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,98 (t, J=9,6 Гц, 2H), 4,12 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,96 (q, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

Приклад 211: Синтез 2-[6-(циклобутоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-86).



Сполуку I-86 отримували з 195.1 і бромциклобутану аналогічно до способу синтезу сполуки I-68 (Приклад 195). Виділяли 93 мг (55 %) темно-жовтої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 443 ($M+H$)⁺. ¹Н ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 1,69-1,95 (m, 2H), 2,14-2,28 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,08-3,13 (t, 2H), 4,17-4,22 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,12-5,22 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 5H).

Приклад 212: Синтез етил-3-[(2R)-2-гідроксипропіл]-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-81) і Приклад 213: Синтез етил-3-[(2S)-2-гідроксипропіл]-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-82).

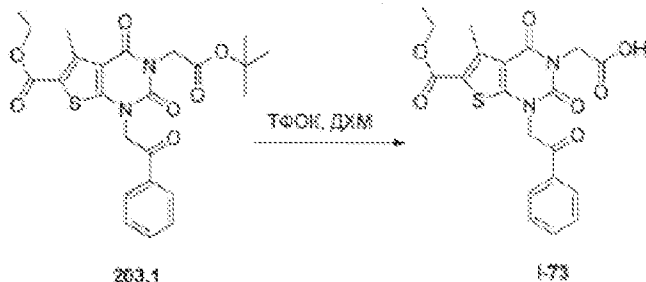


Енантіомери I-62 (250 мг) розділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IB, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (витримували при 5,0 % етанолу протягом 12 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Це призводило до одержання 100 мг (t_R = 15,2 хв, 80 %) I-81 у вигляді білої твердої речовини і 100 мг (t_R = 17,6 хв, 80 %) I-82 у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу I-81: МС (ІЕР): m/z 417 ($M+H$)⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,03 (d, J=5,2 Гц, 3H), 1,30 (t, J=6,8 Гц, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (m, J=7,2 Гц, 2H), 3,70 (q, 1H), 3,95 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,12 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,28 (m, J=7,2 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

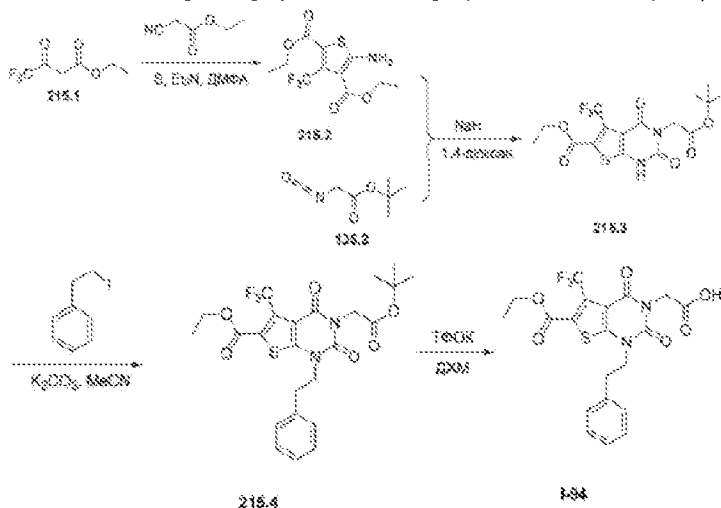
Дані аналізу I-82: МС (ІЕР): m/z 417 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 1,03 (d, J=5,2 Гц, 3H), 1,30 (t, J=6,8 Гц, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,70 (q, 1H), 3,95 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,12 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,28 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

Приклад 214: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-73).



Сполуку I-73 отримували з 203.1 аналогічно до способу синтезу 2.5. Виділяли 69,2 мг (78 %) білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,26 (t, J=7,2, 3H), 2,80 (s, 3H), 4,26 (q, J=7,2, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,63 (t, J=7,6, 2H), 7,78 (t, J=7,6, 1H), 8,12 (d, J=7,6, 2H).

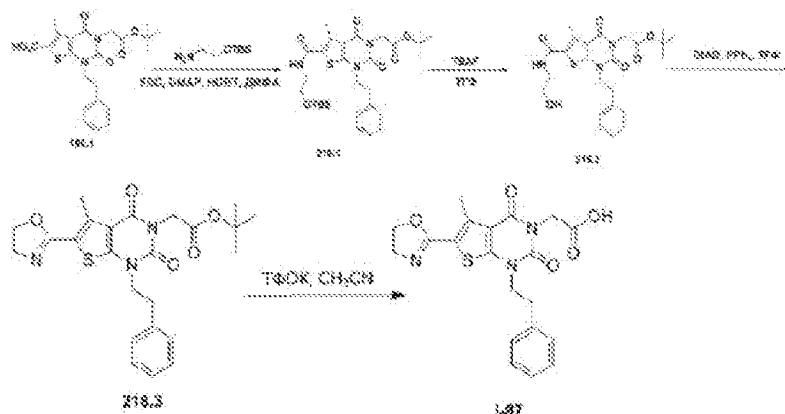
Приклад 215: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-5-(трифторметил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-94).



Синтез сполуки 215.2. В 1 л з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали S (8,84 г, 276,25 ммоль, 1,00 екв.), етил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (50,8 г, 275,92 ммоль, 1,00 екв.), N,N-диметилформамід (300 мл) і етил-2-ціаноацетат (31,2 г, 275,83 ммоль, 1,00 екв.). Після цього по краплях додавали триетиламін (28 г, 276,71 ммоль, 1,00 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриманий розчин залишали для проходження взаємодії при перемішуванні ще на 1 день, підтримуючи температуру 40 °С на масляній бані. Потім реакцію гасили шляхом додавання 500 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x500 мл диетилового ефіру, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:12). Це призводило до одержання 5,8 г (7 %) 215.2 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез сполуки I-94. Сполуку I-94 отримували з 215.2 і 136.2 аналогічно до способу синтезу сполуки 136.2. Виділяли 0,4 г білої твердої речовини з 53 % виходом. МС (ІЕР): m/z 471 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,30 (t, J=6,8, 3H), 3,02 (t, J=7,2, 2H), 4,17 (t, J=7,2, 2H), 4,34 (t, J=7,2, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 5H), 13,11 (s, 1H).

Приклад 216: Синтез 2-[6-(4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл)-5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-87).



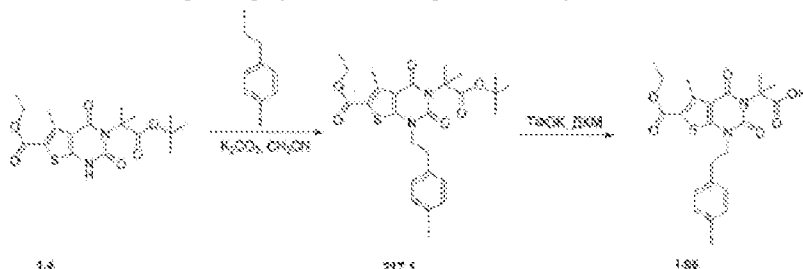
Синтез сполуки 216.1. Сполуку 216.1 отримували з 195.1 аналогічно до сполуки 136.3. Виділяли 600 мг (89 %) білої твердої речовини.

Синтез сполуки 216.2. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 216.1 (600 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), оксолан (10 мл) і TBAF (300 мг, 1,15 ммоль, 1,15 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/ПЕ (1:5). Очищення приводило до одержання 205 мг (42 %) 216.2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки 216.3. У 10 мл колбу з круглим дном поміщали 216.2 (100 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.), DIAD (94 мг, 0,46 ммоль, 1,99 екв.), PPh₃ (107 мг, 0,41 ммоль, 2,00 екв.) і тетрагідрофуран (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Очищення приводило до одержання 70 мг (73 %) 216.3 у вигляді білої твердої речовини.

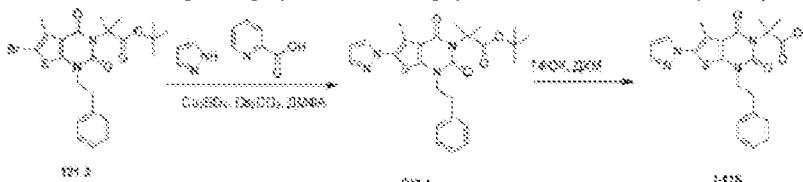
Синтез сполуки I-87. Сполуку I-87 отримували з 216.3 аналогічно до способу синтезу 2.5. Виділяли 2,8 мг (9 %) I-87 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 414 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,76 (s, 1H), 3,11 (t, J=8,0, 2H), 3,99 (t, J=9,6, 2H), 4,17 (t, J=7,6, 2H), 4,49 (t, J=9,6, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,22-7,30 (m, 5H).

Приклад 217: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[2-(4-йодфеніл)етил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-95).



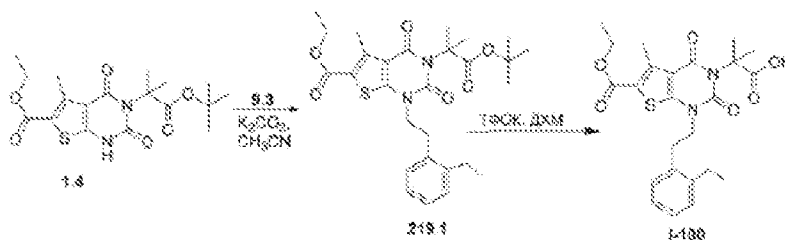
Синтез сполуки I-95. Сполуку I-95 отримували з 1.4 і 1-йод-4-(2-йодетил)бензолу аналогічно до способу синтезу 136.2. МС (ІЕР): m/z 571 ($M+H$)⁺, 612 ($M+H+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN): δ 1,32 (t, J=7,2, 3H), 1,67 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,98 (t, J=7,2, 2H), 4,05 (t, J=7,2, 2H), 4,28 (q, J=7,2, 2H), 7,01 (d, J=8,4, 2H), 7,62 (d, J=8,0, 2H).

Приклад 218: Синтез 2-метил-2-[5-метил-2,4-діоксо-1-(2-фенілетил)-6-(1H-піразол-1-іл)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]пропанової кислоти (I-116).



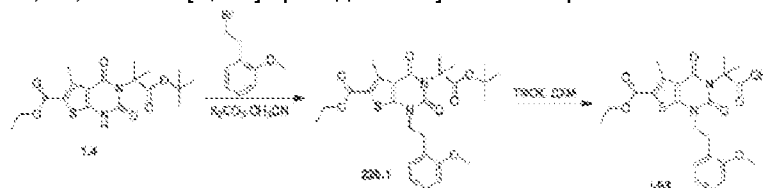
Сполуку I-116 отримували з 121.3 і піразолу аналогічно до сполуки I-157. Виділяли 150 мг білої твердої речовини із загальним 30 % виходом. МС (ІЕР): m/z 439 ($M+H$)⁺, 480 ($M+H+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,62 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,95 (t, J=7,2, 2H), 4,00 (t, J=7,2, 2H), 6,52 (t, J=2,1, 1H), 7,15-7,28 (m, 5H), 7,73 (d, J=2,1, 1H), 8,10 (d, J=2,4, 1H), 12,40 (s, 1H).

Приклад 219: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[2-(2-етилфеніл)етил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-100).



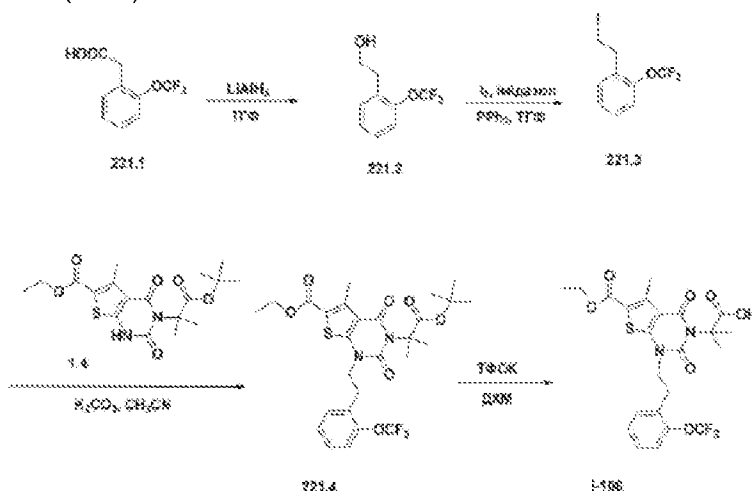
Сполуку I-100 отримували з 1.4 і 9.3 аналогічно до способу синтезу 136.2. Виділяли 0,041 г білої твердої речовини із загальним 59 % виходом по сполуці 1.4. МС (ІЕР): m/z 473 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,25 (t, J=7,5, 3H), 1,36 (t, J=7,5, 3H), 1,25 (s, 6H), 2,76 (q, J=7,5, 5H), 3,12 (t, J=7,5, 2H), 4,10 (t, J=7,5, 2H), 4,32 (q, J=7,2, 3H), 7,08-7,20 (m, 4H).

Приклад 220: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-93).



Сполуку I-93 отримували з 1.4 і комерційно доступного 1 - (2-брометил)-2-метоксibenзолу аналогічно до способу синтезу 136.2. МС (ІЕР): m/z 475 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 1,29~1,32 (t, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,96~2,95 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,03~4,07 (t, 2H), 4,25~4,30 (q, 2H), 6,84~6,87 (t, 1H), 6,91~6,93 (d, 1H), 7,12~7,14 (d, 1H), 7,19~7,23 (t, 1H).

Приклад 221: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-[2-(2-(трифторметокси)феніл)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-106).

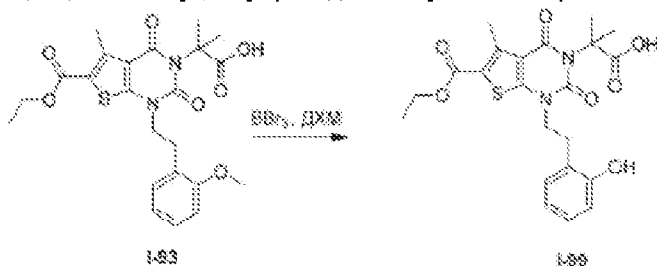


Синтез сполуки 221.2. У 100 мл колбу з круглим дном поміщали 2-[2-(трифторметокси)феніл]оцтову кислоту (1 г, 4,54 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (30 мл) і алюмогідрид літію (173 мг, 4,55 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 40 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:20). Це призводило до одержання 300 мг (32 %) 221.2 у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 221.3. 221.3 отримували з 221.2 аналогічно до способу синтезу сполуки 9.3. Виділяли 300 мл безбарвної маслянистої рідини з 65 % виходом.

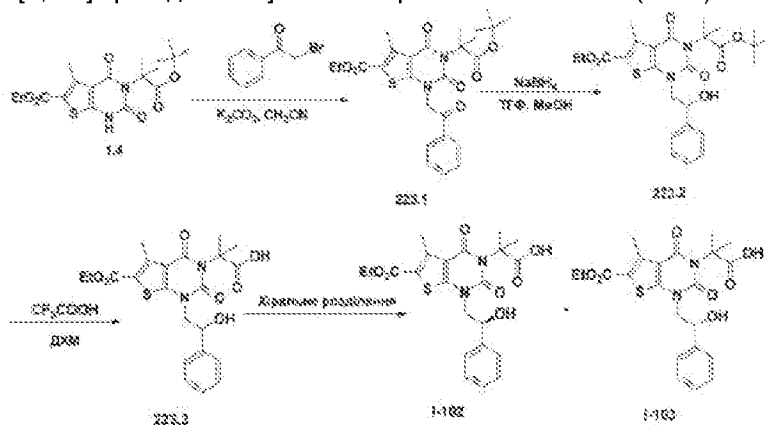
Синтез сполуки I-106. Сполуку I-106 отримували з 221.3 і 1.4 аналогічно до способу синтезу 136.2. Виділяли 80 мг (загальний 60 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 528.8 (M+H)⁺, 591.8 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,26 (t, 3H), 1,56 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,24-7,40 (m, 4H).

Приклад 222: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[2-(2-гідроксифеніл)етил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-99).



У 10 мл колбу з круглим дном поміщали I-93 (50 мг, 0,11 ммоль, 1,00 екв.), BBr₃ (105 мг) і дихлорметан (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили шляхом додавання 2 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x5 мл етилацетату, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/гексан (1:2). Це призводило до одержання 4,6 мг (9 %) I-99 у вигляді безбарвної маслянистої рідини. МС (ІЕР): m/z 461 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 1,29~1,37 (t, 3H), 1,77 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,04~3,09 (t, 2H), 4,13~4,17 (t, 2H), 4,26~4,33 (q, 2H), 6,68~6,72 (m, 2H), 6,98~7,03 (m, 2H).

Приклад 223: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[(2S)-2-гідрокси-2-фенілетил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-102) і Приклад 224: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[(2R)-2-гідрокси-2-фенілетил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-103).



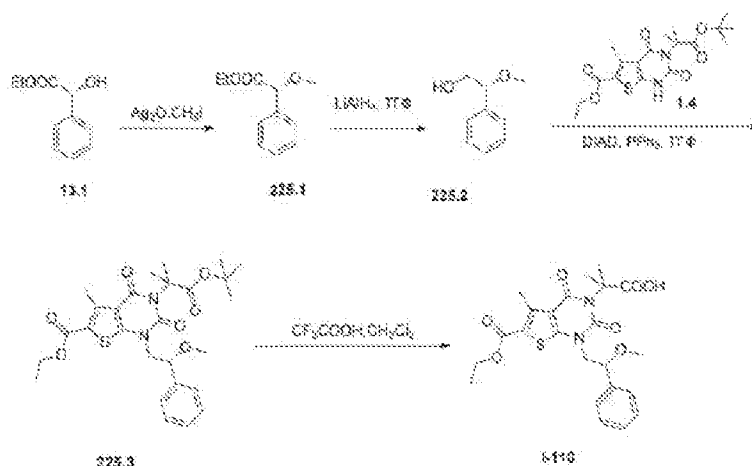
Синтез сполуки 223.3. Сполуку 223.3 отримували з 1.4 і 2-бром-1-фенілетан-1-ону аналогічно до способу синтезу I-60 (Приклад 203). Виділяли 140 мг білої твердої речовини із загальним 60 % виходом по сполуці 1.4.

Синтез сполук I-102 і I-103. Енантіомери 223.3 (140 мг) виділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC (SFC), 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТФОК) і етанол (витримували при 10,0 % етанолу протягом 16 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Це призводило до одержання 15,9 мг (11 %) I-102 у вигляді білої твердої речовини і 15,2 мг (11 %) I-103 у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу I-102: МС (ІЕР): m/z 461 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,98 (q, 1H), 5,88 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 12,3 (s, 1H).

Дані аналізу I-103: МС (ІЕР): m/z 461 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,88 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 12,3 (шир.s, 1H).

Приклад 225: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[(2R)-2-метокси-2-фенілетил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-110).

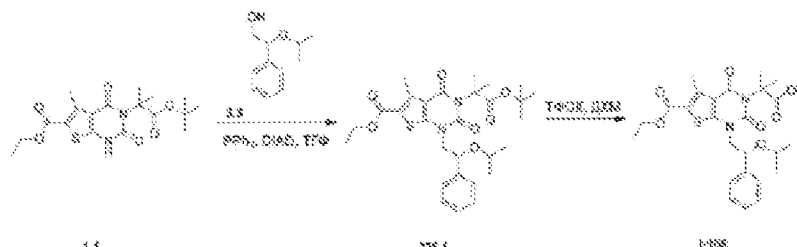


Синтез сполуки 225.1. 225.1 отримували з 13.1 аналогічно до способу синтезу 13.2. Виділяли 1,26 г (22 %) безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки 225.2. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали тетрагідрофуран (50 мл) і 225.1 (1,26 г, 6,49 ммоль, 1,00 екв.). Після цього по частинах додавали LiAlH_4 (247 мг, 6,51 ммоль, 1,00 екв.) при температурі 0°C . Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при температурі 0°C . Потім реакцію гасили шляхом додавання 20 мл NH_4Cl (водн.). Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/гексан (1:5). Це призводило до одержання 610 мг (62 %) 225.2 в безбарвній маслянистій рідині.

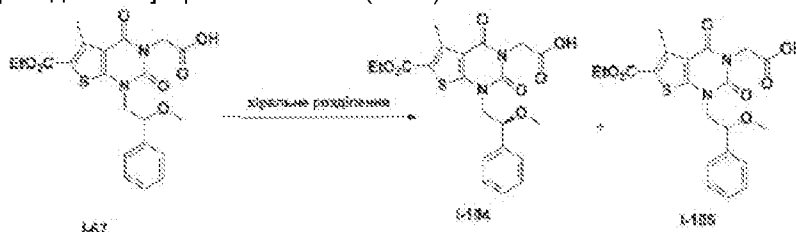
Синтез сполуки І-110. Сполуку І-110 отримували з 225.2 аналогічно до способу синтезу 2.5. Виділяли 70 мг (78 %) білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 475 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 1,34 (m, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,37 (m, 5H).

Приклад 226: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілокс)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-108).



Сполуку I-108 отримували з 1.4 і 3.3 аналогічно до способу синтезу 2.5. Виділяли 51,6 мг (загальний 22 % вихід) білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 503 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 0.85 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.25~1.33 (t, 3H), 1.67~1.71 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.41~3.47 (m, 1H), 3.81~3.85 (m, 1H), 4.02~4.11 (m, 1H), 4.27~4.34 (m, 2H), 4.80~4.82 (m, 1H), 7.32 ~7.37 (m, 1H), 7.41 ~7.42 (d, 4H), 12.45 (s, 1H).

Приклад 227: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[(2S)-2-метокси-2-фенілетил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-104) і Приклад 228: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[(2S)-2-метокси-2-фенілетил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-105).

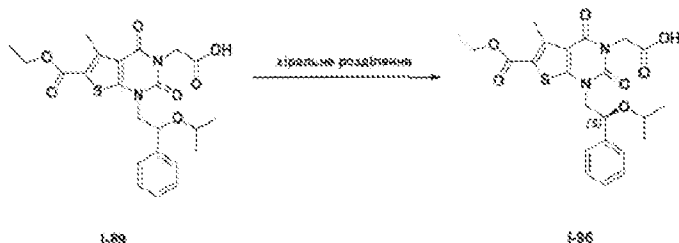


Синтез сполук I-104 і I-105. Енантіомери I-67 виділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC (SFC), 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани (0,1 % ТФОК) і етанол (витримували при 30,0 % етанолу протягом 15 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Це призводило до одержання 4,4 мг I-104 у вигляді білої твердої речовини ($t_R = 11,52$ хв) і 3,7 мг I-105 у вигляді білої твердої речовини ($t_R = 14,07$ хв).

Дані аналізу I-104: МС (ІЕР): m/z 446,9 ($M+H$)⁺, 509,8 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,39 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,70 (m, 3H), 7,33-7,46 (m, 5H).

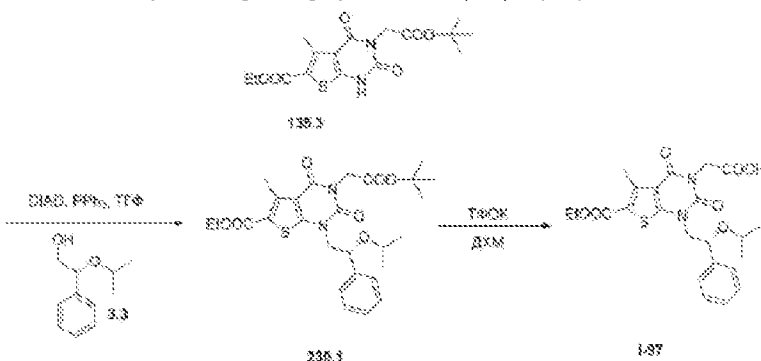
Дані аналізу I-105: МС (ІЕР): m/z 446,9 ($M+H$)⁺, 509,8 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,39 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,70 (m, 3H), 7,33-7,46 (m, 5H).

Приклад 229: Синтез (S)-2-(6-(етоксикарбоніл)-1-(2-ізопропокси-2-фенілетил)-5-метил-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)оцтової кислоти (I-96).



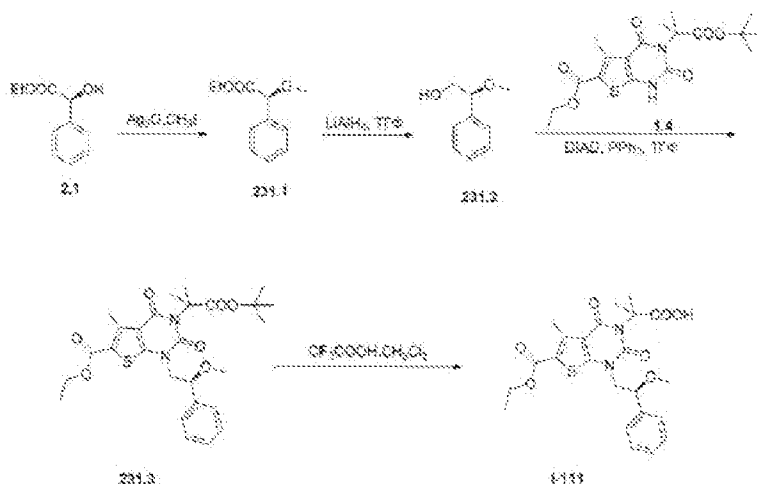
(S)-енантіомер I-89 виділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC (SFC), 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і етанол (0,1 % ДЕА) (витримували при 10,0 % етанолу (0,1 % ДЕА) протягом 25 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Отримували 1,7 мг (tR = 14,9 хв, 9 %) продукту у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 475 ($M+H$)⁺, 497 ($M+Na$)⁺, 538 ($M+Na+CH_3CN$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,98 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 1,42 (t, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H).

Приклад 230: Синтез (R)-2-(6-(етоксикарбоніл)-1-(2-ізопропокси-2-фенілетил)-5-метил-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)оцтової кислоти (I-97).



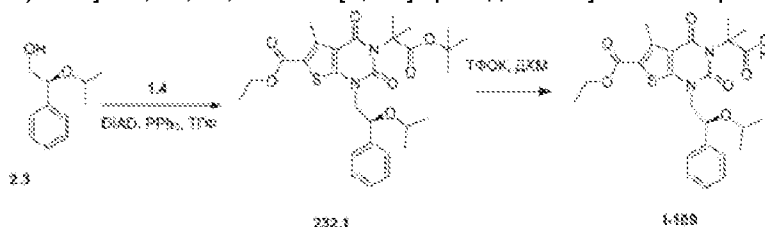
Сполуку I-97 отримували з 135.3 і 3.3 аналогічно до способу синтезу сполуки 2.5. Виділяли 180 мг білої твердої речовини (tR = 17,8 хв) із загальним 21 % виходом. МС (ІЕР): m/z ($M+H$)⁺ 475. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 0,90 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

Приклад 231: 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[(2S)-2-метокси-2-фенілетил]-5- метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанова кислота (I-111).



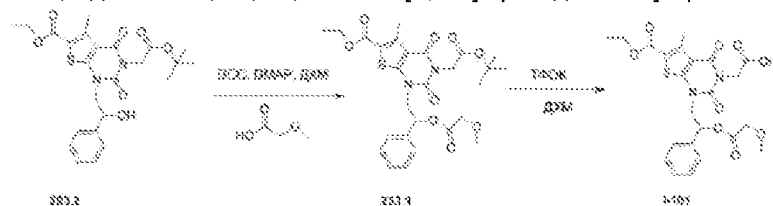
Сполуку I-111 отримували з 2.1 і 1.4 аналогічно до способу синтезу сполуки I-110 (Приклад 225). Виділяли 65 мг білої твердої речовини з 11 % виходом по сполучі 2.1. МС (ІЕР): m/z 475 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 1,34 (t, 3H), 2,00 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,34 (m, 5H).

Приклад 232: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-5-метил-2,4-діоксо-1-[(2S)-2-феніл-2-(пропан-2-ілокси)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-109).



Сполуку I-109 отримували з 2.3 і 1.4 аналогічно до способу синтезу 2.5. Виділяли 11,3 мг білої твердої речовини із загальним 10 % виходом по сполучі 1.4. МС (ІЕР): m/z 503 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 0,97~1,04 (m, 6H), 1,37~1,41 (t, 3H), 1,79~1,81 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,48~3,51 (m, 1H), 3,82~3,87 (m, 1H), 4,14~4,17 (m, 1H), 4,32~4,38 (m, 2H), 4,87~4,92 (m, 1H), 7,31~7,34 (m, 1H), 7,38~7,42 (t, 2H), 7,45~7,47 (d, 2H).

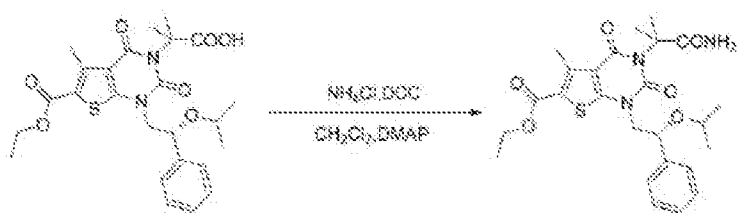
Приклад 233: Синтез 2-[6-(етоксикарбоніл)-1-[2-[(2-метоксіацетил)окси]-2-фенілетил]-5-метил-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]оцтової кислоти (I-101).



Синтез сполуки 233.1. У 50 мл колбу з круглим дном поміщали 203.2 (200 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.), DCC (101 мг, 0,49 ммоль, 1,20 екв.), 4-диметиламінопіридин (90 мг, 0,74 ммоль, 1,80 екв.), дихлорметан (10 мл) і 2-метоксиоцтову кислоту (73 мг, 0,81 ммоль, 1,98 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Це призводило до одержання 190 мг (85 %) 233.1.

Синтез сполуки I-101. Сполуку I-101 отримували з 233.1 аналогічно до способу синтезу сполуки 2.5. Виділяли 60,4 мг (67 %) білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 527 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1,33 (t, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,91 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,34 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 6,18 (m, 1H), 7,35~7,44 (m, 5H) 13,05 (шир. s, 1H).

Приклад 234: Синтез етил-3-(1-карбамоїл-1-метилетил)-5-метил-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілокси)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-115).

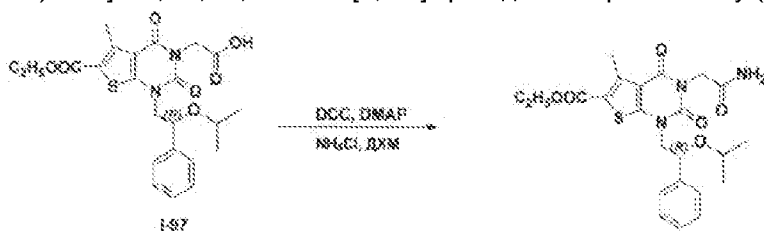


I-108

I-115

Сполуку I-115 отримували з I-108 (Приклад 226) і хлориду амонію аналогічно до способу синтезу I-121 (Приклад 4). Виділяли 0,059 г (42 %) білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 524 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 0,90 (m, 6H), 1,26 (t, 3H), 1,63 (d, $J = 8,1$ Гц, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,23 (m, 5H).

Приклад 235: Синтез етил-3-(карбамоїлметил)-5-метил-2,4-діоксо-1-[(2R)-2-феніл-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-112).



I-97

I-112

Сполуку I-112 отримували з I-97 (Приклад 230) і хлориду амонію аналогічно до способу синтезу I-121 (Приклад 4). Виділяли 53,7 мг (41 %) білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 474 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,97 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,32 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

Приклад 236: Синтез етил-3-(карбамоїлметил)-5-метил-2,4-діоксо-1-[(2S)-2-феніл-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-113).

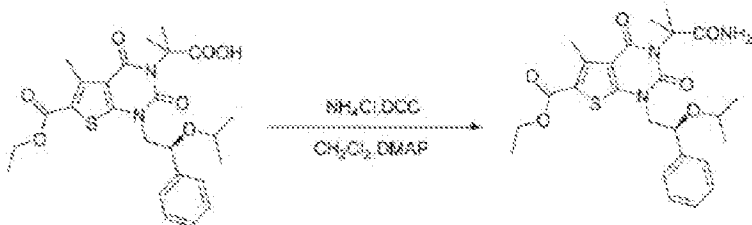


I-96

I-113

Сполуку I-113 отримували з I-96 (Приклад 229) і хлориду амонію аналогічно до способу синтезу I-121 (Приклад 4). МС (ІЕР): m/z 474 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,97 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,32 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

Приклад 237: Синтез етил-3-(1-карбамоїл-1-метилетил)-5-метил-2,4-діоксо-1-[(2S)-2-феніл-2-(пропан-2-ілоксі)етил]-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (I-114).

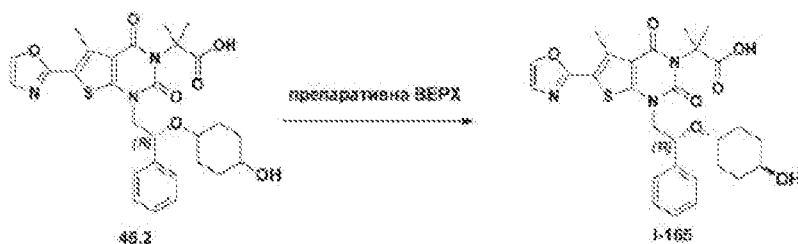


I-109

I-114

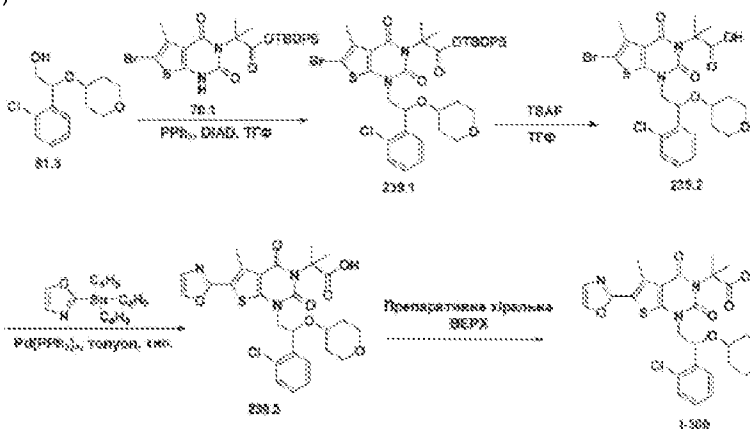
Сполуку I-114 отримували з I-109 (Приклад 232) і хлориду амонію аналогічно до способу синтезу I-121 (Приклад 4). Виділяли 0,064 г (64 %) білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 524 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 0,89 (m, 6H), 1,26 (q, 3H), 1,62 (d, $J = 8,7$ Гц, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,35 (m, 5H).

Приклад 238: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксициклогексил)окси]-2-фенілетил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-165).



(R)-енантіомер сполуки 46.2 (30 мг) виділяли шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (50мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 6,0 % CH₃CN до 50,0 % за 14 хвилин); детектор: УФ 254/220 нм. Отримували 11.1 мг I-165 (IR = 8,82) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): m/z 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺, 617 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,29-1,38 (m, 6H), 1,44-1,64 (m, 2H), 1,75 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 6H), 7,94 (s, 1H).

Приклад 239: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(2-хлорфеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-300).

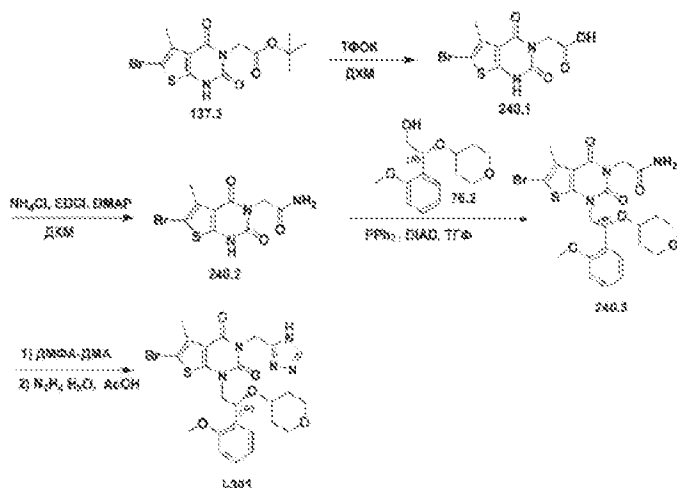


Синтез сполуки 239.2. Сполуку 239.2 отримували з 70.1 і 81.3 аналогічно до I-264 (Приклад 96). Виділяли 180 мг безбарвної маслянистої рідини з 36 % виходом по сполуці 70.1.

Синтез сполуки 239.3. Сполуку 239.3 отримували з 239.2 аналогічно до способу синтезу I-120 (Приклад 2). Виділяли 40 мг (23 %) безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-300. Неочищений продукт (41 мг) очищали шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IA, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і IPA (витримували при 20 % IPA протягом 22 хвилин); детектор: УФ 220/254 нм. Очищення приводило до одержання 2,8 мг (7 %) сполуки I-300 у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): m/z 574 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Гц), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 5,1 Гц), 7,29 (s, 1H), 5,49 (q, 1H, J = 5,1 Гц), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Приклад 240: Синтез 6-бром-1-[(2R)-2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-3-(4H-1,2,4-триазол-3-ілметил)-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону (I-301).

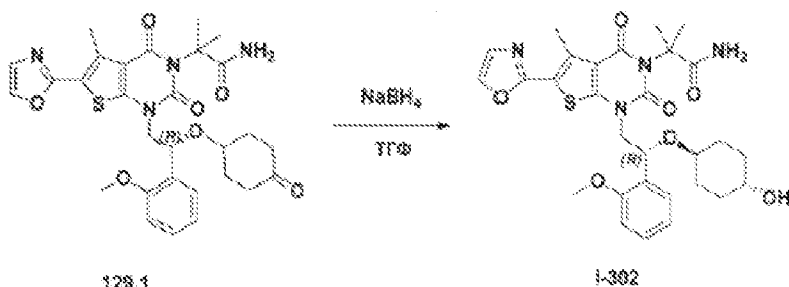


Синтез сполуки 240.1. Сполуку 240.1 отримували з 137.3 аналогічно до способу синтезу 136.2 з 136.1. Виділяли 1,9 г білої твердої речовини з 97 % виходом.

Синтез сполуки 240.3. Сполуку 240.3 отримували з 240.1 і 76.2 аналогічно до способу синтезу I-285 з 141.1 (Приклад 141). Виділяли 106 мг білої твердої речовини із загальним 6 % виходом.

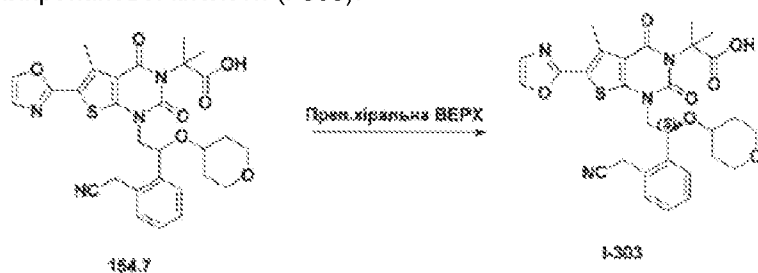
Синтез сполуки I-301. Сполуку I-301 отримували з 240.3 аналогічно до способу синтезу I-289 з I-285 (Приклад 145). Виділяли 40 мг білої твердої речовини з 43 % виходом. МС (ІЕР): m/z 576 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,81 (1H, шир.s), 8,42 (1H, s), 7,49-7,46 (1H, dd, J₁ = 7,2 Гц, J₂ = 1,5 Гц), 7,31 (1H, m), 7,05-6,98 (2H, m), 5,23-5,16 (3H, m), 4,15-4,09 (1H, m), 3,77-3,75 (4H, m), 3,53-3,48 (2H, m), 3,29-3,24 (2H, m), 2,36 (3H, s), 1,59 (2H, m), 1,28-1,15 (2H, m).

Приклад 241: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-302).



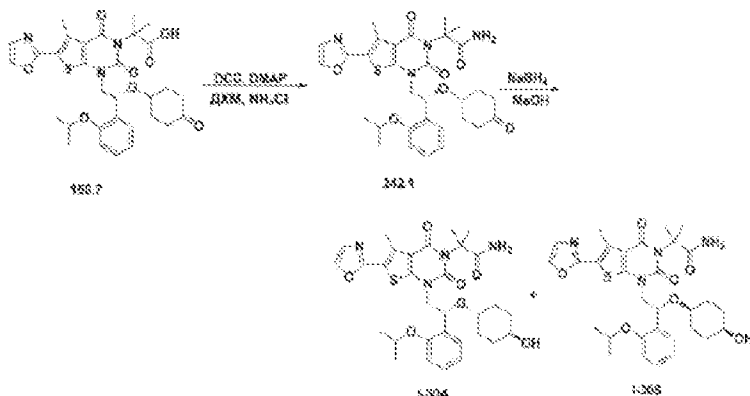
Сполуку I-302 отримували з 129.1 аналогічно до способу синтезу I-279 з 129.1. Цільовий енантіомер виділяли шляхом препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Waters): колонка: HPrepC-012 (T) Xbridge Prep Phenyl 5 мкм, 19*150 мм; мобільна фаза: вода (50 мм NH₄HCO₃) і CH₃CN (від 30,0 % CH₃CN до 70,0 % за 15 хвилин); детектор: 254/220 нм. Це призводило до одержання 17,4 мг (3 %) I-302 (9,34 хв) у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 605 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,02-1,08 (m, 4H), 1,21 (m, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,66 (d, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 5,28 (t, 1H), 6,79-7,28 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

Приклад 242: Синтез (S)-2-(1-(2-(2-(ціанометил)феніл)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)оксі)етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанової кислоти (I-303).



S-енантіомер 154.7 виділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах: колонка: CHIRALPAK IC-3; мобільна фаза: гексани (0,1 % AcOH): IPA = 70:30; детектор: УФ 254 нм; час утримання: 23,375 хв. Отримували 11,4 мг (біла тверда речовина) цільового продукту. МС (ІЕР): m/z 579 (M+H)⁺, 601 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,41 (шир.s, 1 H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49-7,42 (m, 4H), 5,12 (d, 1H), 4,31-4,16 (m, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 8H), 1,33-1,21 (m, 2H).

Приклад 243: Синтез 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)окси)-2-(2-ізопропоксибеніл)етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанаміду (I-304) і Приклад 244: Синтез 2-(1-((R)-2-(((1S,4S)-4-гідроксициклогексил)окси)-2-(2-ізопропоксибеніл)етил)-5-метил-6-(оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1,2-дигідротієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-2-метилпропанаміду (I-305).



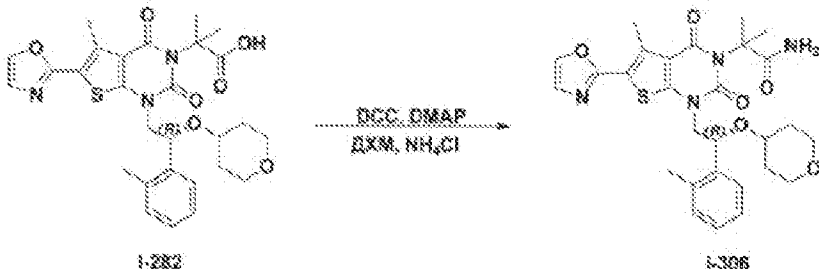
Синтез сполуки 242.1. Сполуку 242.1 отримували з 150.7 аналогічно до I-121 (Приклад 4). Виділяли 1,6 г (84 %) білої твердої речовини.

Синтез сполук I-304 і I-305. В 50 мл колбу з круглим дном поміщали 242.1 (1,6 г, 2,63 ммоль, 1,00 екв.) і метанол (20 мл). Після цього додавали NaBH₄ (208 мг, 5,50 ммоль, 2,09 екв.) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом тонкошарової хроматографії з мобільною фазою дихлорметан/MeOH/HOAc (30:1:0,15). Це призводило до одержання 86,4 мг (5 %) I-304 у вигляді білої твердої речовини і 270 мг (17 %) I-305 у вигляді білої твердої речовини.

Дані аналізу I-304: МС (ІЕР): m/z 633 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,15-1,39 (m, 10H), 1,69-1,80 (m, 10H), 2,82 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 5,42 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

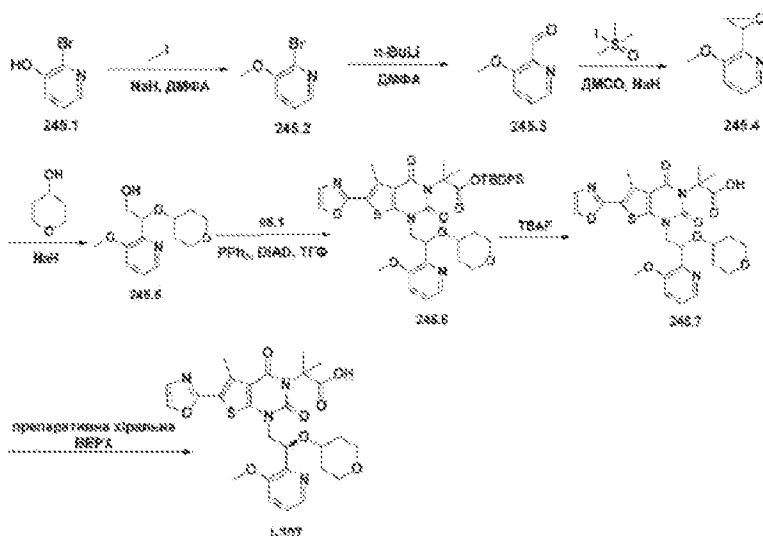
Дані аналізу I-305: МС (ІЕР): m/z 633 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,31-1,49 (m, 12H), 1,70-1,83 (m, 8H), 2,82 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 4,02-4,22 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,43 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).

Приклад 244: Синтез 2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксициклогексил)окси]-2-[2-(пропан-2-ілокси)беніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанаміду (I-306).



Сполуку I-306 отримували з I-282 аналогічно до способу синтезу I-121 (Приклад 4). МС (ІЕР): m/z 575 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,12-1,30 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 8H), 2,43-2,51 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,33-3,49 (m, 2H), 3,51-3,53 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 5,10-5,13 (m, 1H), 6,80 (шир.s, 1H), 7,20 (шир.s, 1H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

Приклад 245: Синтез 2-[1-[(2R)-2-(3-метоксипіридин-2-іл)-2-(оксан-4-ілокси)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-307).

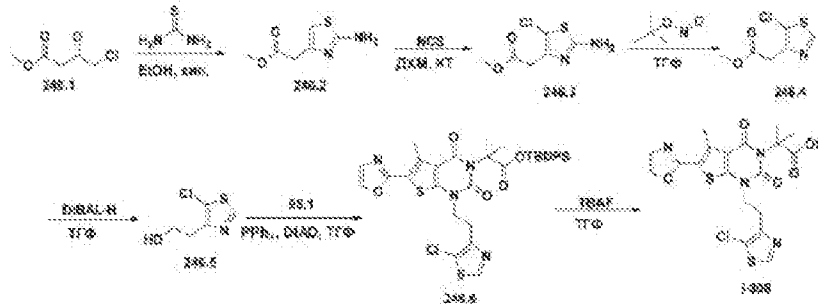


Синтез сполуки 245.4. Сполуку 245.4 отримували з 245.1 аналогічно до способу синтезу 149.4 з 149.1. Виділяли 500 мг жовтої маслянистої рідини із загальним 5 % виходом.

Синтез сполуки 245.5. Сполуку 245.5 отримували з 245.4 аналогічно до способу синтезу 73.2 з 73.1. Виділяли 200 мг (24 %) безбарвної маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-307. Сполуку I-307 отримували з 254.4 аналогічно до способу синтезу сполуки I-265 (Приклад 97). Очищення: I-307 (20 мг) виділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ в наступних умовах (Gilson Gx 281): колонка: Chiralpak IC, 2*25 см, 5 мкм; мобільна фаза: гексани і EtOH (0,1 % HAC) (витримували при 30,0 % EtOH (0,1 % HAC) протягом 13 хвилин); детектор: УФ 254/220 нм. Виділяли 2,4 мг I-307 (час утримання 10,9 хв) у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z 571 (M+H)⁺, 593 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,33-1,48 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 8H), 2,67 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 6H), 4,32 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,09 (m, 1H).

Приклад 246: Синтез 2-[1-[2-(5-хлор-1,3-тіазол-4-іл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанової кислоти (I-308).



Синтез 246.2. У 1000 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали метил-4-хлор-3-оксобутаноат (28 г, 185,97 ммоль, 1,00 екв.), тіосечовину (15,2 г, 199,68 ммоль, 1,07 екв.) і етанол (400 мл, 46,69 екв.). Отриманий розчин нагрівали до температури зворотної конденсації протягом 4 годин. Тверді речовини збирали шляхом фільтрування. Отримували 20 г (62 %) 246.2 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Синтез 246.3. У 50 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 246.2 (10 г, 58,07 ммоль, 1,00 екв.) і дихлорметан (40 мл). Після цього по краплях додавали NCS (7,76 г, 58,11 ммоль, 1,00 екв.) при перемішуванні при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 1 г (маса неочищеної речовини) 246.3 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез 246.4. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном поміщали 246.3 (1 г, 4,84 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (40 мл) і трет-бутилнітрит (8,98 г, 87,08 ммоль, 18,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням

суміші етилацетат/петролейний ефір (1:10). Очищення приводило до одержання 200 мг (22 %) 246.4 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез 246.5. У 100 мл з 3-ма горлами колбу з круглим дном, таку що продувається і витримється в інертній атмосфері азоту, поміщали 246.4 (200 мг, 1,04 ммоль, 1,00 екв.) і тетрагідрофуран (50 мл). Після цього по краплях додавали DIBAL-H (5 мл, 25 % в толуолі) при перемішуванні при температурі -78 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при температурі -78 °С. Потім реакцію гасили шляхом додавання 50 мл NH₄Cl (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3x100 мл етилацетату, об'єднували органічні шари. Залишок наносили в колонку з силікагелем з використанням суміші етилацетат/петролейний ефір (1:5). Очищення приводило до одержання 40 мг (23 %) 246.5 у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Синтез сполуки I-308. Сполуку I-308 отримували з 246.5 і 95.1 аналогічно до способу синтезу сполуки I-264 (Приклад 96). Виділяли 11,2 мг (14 % з 95.1) I-308 у вигляді білої твердої речовини. MS (IEP): m/z 481 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 1,67 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,09-3,13 (t, 2H), 4,14-4,18 (t, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

Додаткові сполуки формули I отримували за допомогою способів, по суті схожих з описаними вище. Дані мас-спектроскопії наведені вище у Таблиці 1.

У конкретних варіантах реалізації сполуки відповідно до даного винаходу досліджують як інгібітори АСС за допомогою способів, відомих в даній галузі техніки, включаючи перераховані в Harwood et al. Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals, J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 37099-37111. У деяких варіантах реалізації проведені дослідження обрані з досліджень інгібування ферменту АСС in vitro, досліджень клітинних культур invitro і досліджень ефективності у тварин in vivo. у деяких варіантах реалізації результати дослідження сполук відповідно до даного винаходу порівнюють з результатами, отриманими для відомих інгібіторів АСС або схожих ферментів. У деяких варіантах реалізації інгібітор АСС, який використовують для порівняння, являє собою CP-640186 або сорафен А.

Проводили оцінку сполук відповідно до даного винаходу в дослідженні інгібування АСС in vitro, описаному в Harwood, et al., 2003, зміст якої включено в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

Приклад 247

Дослідження інгібування ацетил-КоА-карбоксилази (АСС) in vitro

Далі наведено типовий спосіб дослідження інгібування АСС in vitro, який можна використовувати для визначення дії сполук відповідно до даного винаходу відносно АСС1 або АСС2. Використовували набір для кінзного дослідження ADP-Glo™ виробництва Promega. Кінзне дослідження ADP-Glo™ являє собою дослідження з детектуванням сигналу люмінесценції АДФ для вимірювання активності ферменту за допомогою кількісної оцінки рівня АДФ, вироблюваного під час ферментної реакції. Дослідження проводять за дві стадії; на першій після проходження ферментної реакції для обриву реакції і розкладання АТФ такого що залишився, додають рівний об'єм реагенту ADP-Glo™. На другій стадії для одночасного перетворення АДФ в АТФ і забезпечення можливості вимірювання рівня знову синтезованого АТФ за рахунок реакції люциферази/люциферин додають реагент для детектування кінзи. Люмінесценцію можна пов'язувати з концентраціями АДФ за допомогою кривої конверсії АТФ в АДФ. Спосіб докладно описаний нижче. 50 мкл досліджуваної сполуки (600 мкМ в ДМСО) додавали в 384-ямковий планшет для розведення. Сполуку послідовно розбавляли 1:3 на ДМСО в рядах по 11 лунок. У 384-ямковий білий планшет для дослідження Optiplate додавали 0,5 мкл робочого розчину АСС2. 0,5 мкл розведеного розчину сполуки з кожної колонки, отриманої на стадії 2, переносили в планшет для дослідження, для кожного ряду використовували 2 повторюваності. Що стосується 2 останніх рядів, то в один ряд додавали 0,5 мкл негативного контролю (ДМСО), а в інший ряд - 0,5 мкл позитивного контролю (Сполуку I-97). Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Для запуску реакції в кожному лунку додавали 5 мкл робочого розчину субстрату. Кінцеві концентрації при реакції АСС2: 5 нМ АСС2, 20 мкМ АТФ, 20 мкМ ацетил-КоА, 12 мМ NaHCO₃, 0,01 % Brij35, 2 мМ ДТТ, 5 % ДМСО, концентрації досліджуваної сполуки: 30 мкМ, 10 мкМ, 3,33 мкМ, 1,11 мкМ, 0,37 мкМ, 0,123 мкМ, 0,0411 мкМ, 0,0137 мкМ, 0,00457 мкМ, 0,00152 мкМ і 0,00051 мкМ. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Додавали 10 мкл реагенту ADP glo. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Додавали 20 мкл реагенту для детектування кінзи. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин,

потім досліджували люмінесценцію у відносних світових одиницях (BCO) на планшетному аналізаторі Perkin Elmer EnVision 2104.

Розраховували середні значення даних для кожної концентрації, а також для позитивного і негативного контролю, обчислювали стандартні відхилення. Інгібування у відсотках розраховували за такою формулою: $100 \times (\text{середній негативний контроль} - \text{сполука}) / (\text{середній негативний контроль} - \text{середній позитивний контроль})$. Значення IC50 для кожної сполуки розраховували шляхом підстановки даних в рівняння нелінійної регресії: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope}))}$, де X являє собою логарифм концентрації сполуки, а Y являє собою інгібування у відсотках.

Результати дослідження інгібування ACC1 і ACC2 in vitro наведено в Таблиці 2. Номери сполук відповідають номерам сполук з Таблиці 1. Сполуки, що володіють активністю, позначеною як "AAA", забезпечували $\text{IC50} \leq 0,1 \text{ мкМ}$; сполуки, що володіють активністю, позначеною як "AA", забезпечували $\text{IC50} \leq 1 \text{ мкМ}$; сполуки, що володіють активністю, позначеною як "A", забезпечували $\text{IC50} \leq 5 \text{ мкМ}$; сполуки, що володіють активністю, позначеною як "B", забезпечували $\text{IC50} 5\text{-}20 \text{ мкМ}$; сполуки, що володіють активністю, позначеною як "C", забезпечували $\text{IC50} 20\text{-}50 \text{ мкМ}$; а сполуки, що володіють активністю, позначеною як "D", забезпечували $\text{IC50} \geq 50 \text{ мкМ}$. "HB" означає "не визначали". Криві інгібування ферменту для сполуки I-158 відносно ACC1 і ACC2 показані на Фігурі 1. Криві інгібування ферменту для сполуки I-181 відносно ACC1 і ACC2 показані на Фігурі 6.

Таблиця 2

Результати дослідження інгібування ACC1 і ACC in vitro

№ сполуки	ACC1	ACC2
I-1	A	B
I-2	HB	D
I-3	HB	C
I-4	HB	C
I-5	HB	D
I-6	HB	C
I-7	HB	D
I-8	HB	B
I-9	HB	D
I-10	HB	D
I-11	HB	D
I-12	HB	D
I-13	A	A
I-14	A	A
I-15	HB	D
I-16	HB	D
I-17	HB	D
I-18	HB	D
I-19	A	B
I-20	B	A
I-21	HB	D
I-22	HB	D
I-23	HB	C
I-24	HB	D
I-25	HB	D
I-26	HB	B
I-27	HB	D
I-28	HB	D
I-29	HB	D
I-30	HB	D
I-31	A	A
I-32	A	A
I-33	B	B
I-34	HB	B

Результати дослідження інгібування ACC1 і ACC in vitro

№ сполуки	ACC1	ACC2
I-35	HB	D
I-36	HB	C
I-37	HB	B
I-38	HB	D
I-39	HB	C
I-40	HB	D
I-41	HB	D
I-42	HB	C
I-43	HB	B
I-44	HB	D
I-45	A	A
I-46	A	A
I-47	HB	D
I-48	HB	B
I-49	HB	D
I-50	HB	D
I-51	HB	D
I-52	D	D
I-53	HB	B
I-54	HB	B
I-55	A	A
I-56	HB	A
I-57	HB	D
I-58	HB	D
I-59	HB	D
I-60	A	A
I-61	A	A
I-62	HB	B
I-63	HB	C
I-64	HB	D
I-65	HB	D
I-66	HB	A
I-67	HB	A
I-68	HB	B
I-69	HB	A
I-70	AA	AA
I-71	HB	D
I-72	HB	D
I-73	HB	C
I-74	HB	B
I-75	HB	B
I-76	HB	A
I-77	HB	B
I-78	HB	A
I-79	HB	B
I-80	HB	A
I-81	HB	B
I-82	HB	B
I-83	HB	A
I-84	HB	D
I-85	HB	A
I-86	HB	B
I-87	HB	A

Таблиця 2

Результати дослідження інгібування ACC1 і ACC in vitro

№ сполуки	ACC1	ACC2
I-88	HB	D
I-89	AA	AA
I-90	HB	C
I-91	HB	B
I-92	HB	A
I-93	AA	AA
I-94	HB	A
I-95	HB	C
I-96	AAA	B
I-97	AAA	AA
I-98	HB	C
I-99	HB	A
I-100	AAA	AA
I-101	HB	B
I-102	HB	B
I-103	HB	AA
I-104	HB	C
I-105	HB	AA
I-106	HB	A
I-107	HB	A
I-108	AAA	AA
I-109	HB	B
I-110	AA	AA
I-111	HB	B
I-112	AAA	AA
I-113	HB	C
I-114	HB	C
I-115	AA	AA
I-116	HB	A
I-117	HB	A
I-118	HB	C
I-119	AAA	AA
I-120	HB	B
I-121	AA	AA
I-122	HB	AA
I-123	AAA	AA
I-124	HB	B
I-125	HB	B
I-126	HB	C
I-127	HB	C
I-128	HB	C
I-129	HB	B
I-130	AAA	AA
I-131	AA	AA
I-132	HB	C
I-133	AAA	AA
I-134	AA	AA
I-135	AAA	AA
I-136	HB	A
I-137	HB	AA
I-138	HB	B
I-139	AA	AA
I-140	AAA	AA

Результати дослідження інгібування ACC1 і ACC in vitro

№ сполуки	ACC1	ACC2
I-141	HB	A
I-142	HB	AA
I-143	AA	AA
I-144	HB	B
I-145	AAA	AA
I-146	HB	AA
I-147	AA	AA
I-148	HB	A
I-149	HB	AA
I-150	HB	B
I-151	HB	AA
I-152	HB	AA
I-153	HB	AA
I-154	HB	AA
I-155	HB	AA
I-156	HB	A
I-157	HB	C
I-158	AAA	AAA
I-159	HB	AA
I-160	AAA	AAA
I-161	HB	A
I-162	AAA	AA
I-163	AA	AA
I-164	AAA	AAA
I-165	AAA	AAA
I-166	HB	AA
I-167	HB	A
I-168	HB	AA
I-169	HB	AAA
I-170	HB	AA
I-171	HB	AA
I-172	HB	AA
I-173	HB	AA
I-174	AAA	AAA
I-175	HB	AA
I-176	HB	A
I-177	AAA	AAA
I-178	HB	A
I-179	AAA	AAA
I-180	AAA	AAA
I-181	AAA	AAA
I-182	HB	C
I-183	HB	AAA
I-184	HB	AA
I-185	HB	AA
I-186	HB	AA
I-227	HB	
I-229	HB	
I-228	HB	
I-249	AAA	AAA
I-230	HB	A
I-235	AAA	AAA
I-236	AAA	AAA

Результати дослідження інгібування ACC1 і ACC in vitro

№ сполуки	ACC1	ACC2
I-231	HB	A
I-234	HB	A
I-246	AAA	AAA
I-243	AAA	AAA
I-233	HB	A
I-257	HB	A
I-277	AAA	AAA
I-278	AAA	AAA
I-254	AAA	AAA
I-258	AAA	AAA
I-244	AAA	AAA
I-245	AAA	AAA
I-256	AAA	AAA
I-237	AAA	AAA
I-238	AAA	AAA
I-239	AAA	AAA
I-242	AAA	AAA
I-255	AAA	AAA
I-263	HB	AA
I-240	HB	AAA
I-241	AAA	AAA
I-286	AAA	AAA
I-251	HB	A
I-261	HB	A
I-262	HB	A
I-285	HB	A
I-259	AAA	AAA
I-290	AAA	AAA
I-287	AAA	AAA
I-247	AAA	AAA
I-270	A	HB
I-267	AAA	AAA
I-260	AAA	AAA
I-275	AAA	HB
I-266	AA	HB
I-265	AA	HB
I-271	AAA	AAA
I-253	AA	HB
I-272	AAA	AAA
I-268	AAA	AAA
I-252	AA	HB
I-248	AA	HB
I-264	AAA	AAA
I-276	AAA	HB
I-274	AAA	AAA
I-269	A	HB
I-273	AAA	HB
I-283	AAA	HB
I-284	AAA	HB
I-288	AAA	AAA
I-289	AAA	AAA
I-291	AAA	AAA
I-279	AAA	AAA

Результати дослідження інгібування ACC1 і ACC in vitro

№ сполуки	ACC1	ACC2
I-282	AAA	AAA
I-296	HB	AAA
I-293	HB	AAA
I-297	AAA	AAA
I-303	AAA	AAA
I-292	AAA	AAA
I-294	AAA	AAA
I-295	AAA	AAA

Приклад 248

Дослідження теплового зсуву

Проводили оцінку сполук відповідно до даного винаходу в дослідженні теплового зсуву за допомогою способів, по суті схожих з описаними в роботі Vedadi et al. "Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination." PNAS (2006) vol. 103, 43, 15835-15840, зміст якої включено в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

Результати дослідження теплового зсуву, що показують здатність сполуки I-97 ефективно зв'язуватися і приводити до конформаційних змін білка, що визначає алостеричний механізм інгібування, підтверджено даними, наведеними на Фігурі 2. На Фігурі 2 показані результати дослідження теплового зсуву (TSA), на прикладі яких порівнюють I-97 і сорафен А (IC₅₀=4 нМ) та ілюструють здатність сполуки I-97 змінювати третинну структуру білка-мішені, що призводить до зміни температури плавлення більш ніж на 14 °С.

Результати дослідження теплового зсуву, що показують здатність сполуки I-97 ефективно зв'язуватися і приводити до конформаційних змін білка, що визначає алостеричний механізм інгібування, підтверджено даними, наведеними на Фігурі 3. На Фігурі 3 показані результати дослідження теплового зсуву (TSA), на прикладі яких порівнюють сполуку I-1, I-158, I-174 і сорафен А (IC₅₀=4 нМ) та ілюструють здатність сполук I-158 і I-174 змінювати третинну структуру білка-мішені, що призводить до зміни температури плавлення, еквівалентному сорафену А.

Приклад 249

Дослідження включення [¹⁴C]ацетату

Проводили оцінку сполук відповідно до даного винаходу в дослідженні включення [¹⁴C]ацетату. Далі наведено типовий спосіб дослідження, в якому вимірювали включення ізотопно міченого ацетату в жирні кислоти. Клітини HepG2 витримували в колбах T-75 з DMEM, що містить 2 мМ 1-глутамін, пеніцилін G (100 одиниць/мл), стрептоміцин, 100 мкг/мл, і 10 % ЕБС, і інкубували у зволожуючому інкубаторі при 5 % CO₂ і 37 °С. Клітини підживлювали кожні 2-3 дні. На 1 день клітини висівали в живильне середовище в 24-ямкові планшети з щільністю 1,2×10⁵ клітин/мл/лунку. На 3 день середовище замінювали на свіже середовище, що містить 10 % ЕБС. На 4 день середовище замінювали на 0,5 мл свіжого середовища, що містить досліджувану сполуку (в ДМСО; кінцева [ДМСО] становила 0,5 %), клітини інкубували при температурі 37 °С протягом 1 години. В один планшет додавали 4 мкл [2-¹⁴C]ацетату (56 мКи/ммоль; 1 мКи/мл; PerkinElmer), клітини інкубували при температурі 37 °С, 5 % CO₂ протягом 5 годин. У другій планшет додавали 4 мкл холодного ацетату, клітини інкубували при температурі 37 °С, 5 % CO₂ протягом 5 годин. Цей планшет використовували для вимірювання концентрації білка. Середовище видаляли і поміщали в 15 мл пробірку для центрифуги (BD, Falcon/352096). Клітини промивали 1 мл PBS, потім аспірували, повторювали стадії промивання і аспірації. У кожен лунку додавали 0,5 мл 0,1 н. NaOH, залишали відстоюватися при КТ до розчинення моношару клітин. Клітинну суспензію таку, що залишилася, об'єднували із середовищем. У планшеті для визначення білків відбирали аліквоту для визначення білків (25 мкл). У пробірки, що містять середовище і клітинні суспензії, додавали 1,0 мл EtOH і 0,17 мл 50 % KOH. Клітини інкубували при температурі 90 °С протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури. У пробірки додавали по 5 мл петролейного ефіру, інтенсивно струшували, центрифугували при 1000 об./хв протягом 5 хвилин, 500 мкл шару в петролейному ефірі переносили в пробірки для аналізу Microbeta, потім у кожен пробірку додавали 2 мл

Aquasol-2, пробірки струшували і аналізували на Microbeta Liquid Scintillation Counter (Perkin Elmer).

Шар в петролейному ефірі такий, що залишився, відкидали, а водну фазу зберігали для подальшої екстракції жирних кислот. Водну фазу підкисляли 1 мл концентрованої HCl, перевіряли pH одного або двох екстрактів, щоб переконатися в тому, що його значення було нижче 1. У пробірки додавали по 5 мл петролейного ефіру, інтенсивно струшували, центрифугували при 1000 об./хв протягом 5 хвилин, 4 мл шару в петролейному ефірі переносили в нову скляну пробірку (10*18 мм). У пробірку додавали по 5 мл петролейного ефіру, інтенсивно струшували, центрифугували при 1000 об./хв протягом 5 хвилин, 5 мл шару в петролейному ефірі переносили в скляну пробірку, повторювали процес екстракції. Екстракти в петролейному ефірі об'єднували і випарювали досуха протягом ночі. На 5 день залишки фракцій у петролейному ефірі повторно суспендували в 120 мкл суміші хлороформ-гексан (1:1), що містить 200 мкг лінолевої кислоти як носій. По 5 мкл отриманої суміші наносили у вигляді плям на пластини з силікагелем, пластини хроматографували з використанням елюенту гептан-діетиловий ефір-оцтова кислота (90:30:1). Смуги жирних кислот візуалізували з використанням парів йоду, відповідні смуги вирізали і поміщали в сцинтиляційні флакони. У кожному пробірку додавали 2 мл Aquasol-2, пробірки струшували і аналізували на сцинтиляційному аналізаторі.

Результати дослідження включення [14C]ацетату показані на Фігурі 4 і Фігурі 7. На Фігурі 4 проілюстрована здатність сполук I-158 і I-174 інгібувати включення ізотопно міченого ацетату в жирні кислоти зі значенням IC50 менше ніж 100 нМ. Інший інгібітор, CP-640186 (який досліджували в єдиній концентрації 3 мкМ), наведено для порівняння. На Фігурі 7 проілюстрована здатність сполуки I-181 інгібувати включення ізотопно міченого ацетату в жирні кислоти в клітинах Hep-G2.

Приклад 250

Проводили оцінку сполук відповідно до даного винаходу в дослідженні протигрибкової активності. Далі наведено типовий спосіб дослідження, за допомогою якого вимірювали чутливість різних видів *Candida* до протигрибкових з'єднань. Досліджувані сполуки (включаючи флуконазол і амфотерицин В) розчиняли в ДМСО з отриманням розчину з концентрацією 1 мг/мл. Зазначені маткові розчини стерильно фільтрували з використанням 0,22 мкм нейлонового шприцевого фільтра, потім розбавляли стерильною водою до досягнення кінцевої концентрації 128 мкг/мл.

Всі види грибків вирощували із замороженої сировини шляхом безпосереднього розміщення у свіжоприготовленому агарі Сабуро з декстрозою (BD, Difco) і інкубували протягом ночі на відкритому повітрі при температурі 35 °C протягом 24 годин. Отримували суспензії в RPMI 1640+MOPS (Lonza, Biowhittaker) шляхом відбору окремих колоній з витримуваних протягом ночі культур з використанням стерильних тампонів, змочених у стерильному сольовому розчині. Концентрацію суспензії визначали за допомогою попередньо отриманих стандартних кривих. Зазначені суспензії відповідно з керівництвом по застосуванню CLSI (M27-A3, Vol.28 No.14) потім розбавляли до 5×10^3 КУО/мл, щоб кінцева концентрація після додавання в планшет для мікротитрування становила $2,5 \times 10^3$ КУО/мл.

Планшети з живильним середовищем для мікротитрування для визначення MİK отримували відповідно з керівництвом по застосуванню CLSI (M27-A3, Vol.28 No.14). Стандартне керівництво CLSI належить до підрахунку MIC відносно *Candida* після 48-годинної інкубації. Оскільки підрахунок вже після 24 годин забезпечує явні переваги при догляді за пацієнтом, межі КК встановлювали для всіх лікарських засобів з інтервалом 24 години. З іншого боку, для амфотерицину В відсутні відомі дані для 24-годинного інтервалу, які можна коректно використовувати, а представлені в даному описі дані для флуконазолу засновані на підрахунку через 48 годин. Дані MIC для досліджуваних сполук Pharmaron знімали через 48 годин, для сорафену додавали момент часу 24 години. Визначення всіх значень MIC проводили шляхом візуального порівняння росту в лунках, в які додавали антибіотик, з контролем. Концентрацію, отриману у відповідності зі схемою розбавлення, в першій лунці, в якій ріст був відсутній (або при якій відбувалося повне інгібування), визначали як MIC.

Результати дослідження протигрибкової активності показано в Таблиці 3. У Таблиці 3 наведено ілюстрації того, що сполуки I-158, I-159, I-174, I-235, I-236 і I-246 мають значення MIC відносно протигрибкової активності в діапазоні декількох мкг/мл.

Таблиця 3

Результати дослідження протигрибкової активності

Види Candida	MIC (мкг/мл; 3 повторюваності)											
	Амф. В	Флук.	I-158	I-174	I-181	I-235	I-236	I-246	I-159	I-160	I-162	I-165
C. albicans ATCC 90028	0,5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
	0,5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
C. parapsilosis ATCC 22019	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
	1	4	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
C. krusei ATCC 6258	1	32	2	2	>64	8	8	16	16	>64	>64	>64
	1	32	2	2	>64	8	4	16	16	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	4	16	32	>64	>64	>64

Приклад 251

5 Також сполуки відповідно до даного винаходу випробовували в дослідженні життєздатності ракових клітин, що описано в роботах Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 67, 8180-8187. Далі наведено типовий спосіб дослідження, в якому вимірюють рівень ракових клітин у відсотках, що виживають після введення сполук-інгібіторів.

10 Клітини LNCaP (клітинна лінія раку простати), які розміщували по 4×10⁵ в 6 см чашки, інкубували при температурі 37 °C, на наступний день їх обробляли сполуками-інгібіторами з підвищуючими концентраціями і інкубували. Визначали число тих клітин, що вижили, і обчислювали рівень загинувших клітин у відсотках кожного дня протягом 5 днів, починаючи з дня 0 з використанням фарбування трипановим синім.

15 Результати дослідження життєздатності ракових клітин наведені на Фігурі 5, на якій показана здатність сполуки I-158 повністю пригнічувати ріст популяції клітин в концентрації 5 мкМ.

Приклад 252

20 Сполуки відповідно до даного винаходу також випробовували в дослідженні синтезу жирних кислот in vivo, що описано в роботах Harwood et al. "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111. Далі наведено типовий спосіб дослідження, в якому вимірювали кількість радіоактивного [¹⁴C]ацетату, включеного в тканину печінки щурів.

25 Тваринам, яким надавали доступ до їжі і води ad libitum, перорально вводили водний розчин, що містить 0,5 % метилцелюлози (носії), або водний розчин, що містить 0,5 % метилцелюлози і досліджувану сполуку, в обсязі 1,0 мл/200 г маси тіла (щур). З інтервалом від одного до чотирьох годин після введення сполуки, тваринам вводили інтраперитонеальну ін'єкцію 0,5 мл [¹⁴C]ацетату (64 мкКі/мл; 56 мкКі/мл). Через одну годину після введення радіоміченого ацетату тварин умертвляли шляхом асфіксії з використанням CO₂, видаляли два 30 0,75 г фрагмента печінки, омилювали при температурі 70 °C протягом 120 хвилин в 1,5 мл 2,5 M NaOH. Після омилення в кожен зразок додавали 2,5 мл абсолютного етанолу, розчини перемішували і залишали відстоюватися на ніч. Потім в кожен зразок додавали петролейний ефір (4,8 мл), суміші спочатку інтенсивно струшували протягом 2 хвилин, а потім 35 центрифугували при 1000 xg на настільній центрифугі Sorvall протягом 5 хвилин. Отримані шари в петролейному ефірі, які містили неомилювані ліпіди, видаляли і відкидали. Водний шар такий що залишився підкисляли до pH < 2 шляхом додавання 12M HCl і двічі екстрагували 4,8 мл петролейного ефіру. Об'єднані органічні фракції переносили в сцинтиляційні флакони для рідких середовищ, сушили в атмосфері азоту, розчиняли в 7 мл рідкому сцинтиляційному середовищі Aquasol, визначали радіоактивність з використанням рідинного сцинтиляційного 40 аналізатора Beckman 6500. Результати виражали у вигляді числа розпадів за хвилину (DPM) на міліграм тканини.

Результати дослідження синтезу жирних кислот *in vivo* наведено на Фігурі 8 і Фігурі 16, на яких показано, що значення ED50 для кожного із з'єднань I-181 і I-278 становлять менше 0,3 мг/кг маси тіла.

Приклад 253

5 Сполуки відповідно до даного винаходу також випробували в дослідженні з вимірюванням дихального коефіцієнту, що описано в роботах Harwood et al. "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111. Далі наведено
10 типовий спосіб дослідження, в якому вимірювали відношення вироблення діоксиду вуглецю і споживання кисню у щурів.

Самців щурів лінії Спраг-Дуолі (350-400 г), яких розміщували в стандартних лабораторних умовах і яким надавали доступ до корму, витримували без доступу до корму або витримували без доступу до корму, а потім надавали доступ до їжі з високим вмістом сахарози протягом 2
15 днів до початку експерименту, видаляли з клітин, зважували і поміщали в закриті камери (43"43"10 см) калориметра (по одному щуру в камеру). Камери розміщували в блоці контролю активності. Перед кожним використанням калориметр калібрували, витрату повітря встановлювали на 1,6 літри/хв, часи стабілізації системи та відбору проб встановлювали на 60 і
20 15 секунд, відповідно. Споживання кисню, вироблення CO₂ і рухову активність на вихідному рівні вимірювали кожні 10 хвилин аж до 3 годин до початку лікування. Після отримання даних вихідного рівня камери відкривали і щурам вводили 1,0 мл пероральний болюс, що містить водний 0,5 % розчин метилцелюлози (контроль з носієм) або водний 0,5 % розчин метилцелюлози, що містить досліджувану сполуку, а потім повертали їх до камери Охутах. Вимірювання проводили кожні 30 хвилин протягом ще 3-6 годин після введення дози. Для
25 визначення дії, що викликається введенням носія і змінами RQ (дихальний коефіцієнт) протягом експерименту (якщо вони відбувалися), використовували контрольні групи, яким вводили носій. Для визначення максимального можливого зниження RQ використовували контрольні групи, яким вводили носій після нічного голодування. За отриманими результатами будували графіки залежності абсолютного значення RQ ($\pm$ СКО) від часу.

30 Результати дослідження синтезу жирних кислот *in vivo* наведено на Фігурі 9 і Фігурі 10, на яких показано, що сполука I-181 знижує RQ приблизно до 80-90 % від початкового рівня, і при введенні I-181 відбувається залежне від дози зниження RQ.

Приклад 254

35 Сполуки відповідно до даного винаходу також випробували в дослідженні загибелі клітин з використанням йодиду пропідію (PI), заснованому на способі, описаному в van Engeland et al. "A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture" Cytometry (1996) 24 (2), 131-139. Далі наведено типовий спосіб дослідження, в якому вимірювали число непошкоджених мітотичних клітин після введення лікарського засобу.

Клітини печінковоклітинної карциноми (такі як HepG2 або Hep3B) висівали в 24-ячковий
40 планшет з щільністю 1.106/мл в 0,5 мл живильному середовищі і інкубували протягом 3 годин, що є достатнім для злипання клітин. Клітини обробляли досліджуваними сполуками, 1 мкМ доксорубіцином (1,2) або носієм (ДМСО) як контролю протягом 120 годин після лікування: а. Спочатку видаляли супернатант з культурою в 2 мл пропіленову пробірку і поміщали її в лід; б. Промивали лунки 0,5 мл PBS, переносили промивний розчин в 2 мл пробірку, що містить
45 супернатант з культурою (плаваючі клітини). Витримували клітини в льоду. Збирали шляхом додавання в лунки 200 мкл акутази протягом 5 хвилин. Інактивовували з використанням 300 мкл середовища. Заповнювали і спускали піпетку, потім переносили трипсинізовані клітини з лунки в 2 мл пробірку з плаваючими клітинами (загальний об'єм: 1,5 мл). Витримували клітини в льоду. Примушували клітини при 0,6 gcf протягом 10 хвилин при 4 градусах. Аспірували середовище.
50 Повторно суспендували в 500 мкл середовища шляхом перемішування на вортексі з імпульсами приблизно 15 сек. Витримували клітини в льоду.

Для підрахунку клітин: додавали 20 мкл клітин в планшет після перемішування на вортексі з імпульсами 15 сек. Витримували планшет в льоду. Потім перед початком підрахунку додавали 20 мкл трипанового синього. Визначали число клітин з використанням лічильника клітин TC10
55 Biorad. Примушували клітини при 0,6 gcf протягом 10 хвилин при 4 градусах. Обережно аспірували середовище. Повторно суспендували в 500 мкл буфера IX, що зв'язує анексін, шляхом перемішування на вортексі. Переносили клітинну суспензію в 5 мл пробірку FACS, потім додавали 5 мкл йодиду пропідію. Обережно примушували клітини і інкубували протягом 15 хвилин при КТ без доступу світла.

Для аналізу проточної цитометрії як негативний контроль для кожного моменту часу використовували незабарвлені/необроблені зразки, а як позитивний контроль для кожного моменту часу використовували зразки, оброблені доксорубіцином. Використовували проточний цитометр FACScan, гістограми FL2-A аналізували з використанням програмного забезпечення FlowJo. Результати дослідження загибелі клітин з використанням PI зображено на Фігурі 14.

Приклад 255

Сполуки відповідно до даного винаходу також випробували в дослідженнях ожиріння, викликаного дієтою з високим вмістом жирів (DIO). Далі наведено типовий протокол дослідження.

Сполуки відповідно до даного винаходу можна легко змінювати для клінічного застосування як агентів проти ожиріння, агентів, що поліпшують чутливість до інсуліну, агентів, що повертають назад гіперінсулінемію, і агентів, що повертають назад стеатоз печінки. Вказану активність визначали шляхом вимірювання кількості досліджуваної сполуки, яка знижує масу тіла і процентний вміст жиру в організмі, знижує рівень інсуліну в плазмі, сповільнює ріст і/або прискорює зниження рівня інсуліну та глюкози в плазмі у відповідь на пероральні глюкозні навантаження і знижує рівень ліпідів у печінки тварин в порівнянні з носієм, використовуваним як контроль у відсутності досліджуваних сполук. Щурам лінії Спраг-Доулі надавали доступ до стандартного корму, до раціону з високим вмістом сахарози (наприклад, дієта гризунів AIN76A; Research diets Inc. кат. № 10001) або до раціону з високим вмістом жирів (наприклад, Research diets Inc., кат. № 12451), починаючи з 3-8 тижнів до початку введення досліджуваної сполуки.

Можливість використання сполук відповідно до даного винаходу проти ожиріння, для поліпшення чутливості до інсуліну, повернення назад гіперінсулінемії і повернення назад стеатозу печінки демонстрували шляхом оцінки зміни ряду параметрів метаболізму ліпідів і вуглеводів за допомогою способів, заснованих на стандартних процедурах, відомих фахівцям в даній галузі техніки. Наприклад, після 3-8-тижневого періоду доступу до стандартного корму, дієти з високим рівні жирів або сахарози ad libitum, тваринам, які продовжували вживати зазначений раціон, протягом 1-8 тижнів вводили досліджувану сполуку за допомогою примусового перорального способу у воді або сольовому розчині або у воді або в сольовому розчині, що містить 0,5 % метилцелюлози, у відповідності зі схемою дозування QD, BID або TID. У різні моменти часу під час дослідження, а також після умертвіння (шляхом асфіксії з використанням CO₂) з хвостової вени щурів без анестезії або з порожнистої вени вбитих тварин збирали зразки крові в пробірки, що містять гепарин або ЕДТА, для наступного поділу на центрифугі та отримання плазми. За допомогою способів, відомих фахівцям у даній галузі техніки, вимірювали рівень параметрів метаболізму ліпідів і вуглеводів в плазмі, які, як відомо фахівцям в даній області техніки, змінюються відповідно до зміни дії проти ожиріння, дії, що стосується поліпшення чутливості до інсуліну, поведженню назад гіперінсулінемії та обігу назад стеатозу печінки, включаючи, але не обмежуючись ними, холестерин і тригліцериди, глюкоза, інсулін, лептин, адипонектин, кетонів тіла, вільні жирні кислоти.

Можливість використання сполук відповідно до даного винаходу проти ожиріння також можна продемонструвати шляхом оцінки можливості їх використання для зниження маси тіла, зниження відсоткового вмісту жирів в організмі (вимірюного, наприклад, за допомогою аналізу двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДЕРА)) і зниження рівня лептину в плазмі. Можливість використання сполук відповідно до даного винаходу проти ожиріння і для повернення назад стеатозу печінки також можна продемонструвати шляхом оцінки можливості їх застосування для зниження концентрації тригліцеридів в печінці за допомогою способів екстракції і кількісної оцінки, відомих фахівцям в даній галузі техніки. Можливість використання сполук відповідно до даного винаходу для поліпшення чутливості до інсуліну і повернення назад гіперінсулінемії також можна продемонструвати шляхом оцінки їх використання для уповільнення росту та/або прискорення зниження рівня інсуліну та глюкози в плазмі у відповідь на пероральні глюкозні навантаження за допомогою способів, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

Можливість використання сполук відповідно до даного винаходу проти ожиріння, для поліпшення чутливості до інсуліну, повернення назад гіперінсулінемії і повернення назад стеатозу печінки показана на прикладі дії запропонованої сполуки I-181. При примусовому пероральному введенні сполуки I-181 в 0,5 % метилцелюлозі в сольовому розчині один раз на день в дозах 0, 3, 10 і 30 мг/кг щурам лінії Спраг-Доулі, яких витримували на дієті з високим вмістом жирів протягом 4 тижнів до початку введення і продовжували витримувати на тій же дієті з високим вмістом жирів протягом 2-тижневого введення досліджуваної сполуки, сполука I-181 призводила до залежному від дози зниження загальної маси тіла в порівнянні з контрольними тваринами, яким вводили носій, але не до супутнього зниженню споживання їжі.

Результати вимірювань зниження загальної маси тіла після лікування щурів з DIO, викликаним вживанням їжі з високим вмістом жирів, з використанням сполуки I-181 показані на Фігурі 11. Ступінь зниження маси тіла була прямо пропорційна рівню лікарського засобу в плазмі, виміряним у завершенні дослідження. Рівень лептину в плазмі, який, як відомо, є показником загального вмісту жиру в організмі і який підвищувався при вживанні раціону з високим вмістом жирів, знижувався при оцінці після завершення введення всіх доз сполуки I-181, це вказує на те, що зниження маси тіла відбувалося в результаті зниження рівня жирів в організмі. Також проводили оцінку рівня лептину в плазмі тварин, які вживали стандартний корм гризунів (безжировий контроль), для визначення ступеня нормалізації параметрів, що забезпечується сполукою I-181. Рівень інсуліну в плазмі, який підвищувався в результаті вживання раціону з високим вмістом жирів, знижувався практично до рівня безжирового контролю для всіх трьох доз сполуки I-181 у відсутність супутнього зниження рівня глюкози в плазмі, це вказує на поліпшення чутливості до інсуліну після лікування з використанням сполуки I-181. Результати вимірювань зниження рівня інсуліну в плазмі після лікування щурів з DIO, що викликані дієтою з високим вмістом жирів, з використанням сполуки I-181 показані на Фігурі 12. Рівень тригліцеридів в печінці, який підвищувався при вживанні раціону з високим вмістом жирів, знижувався залежним від дози чином після лікування з використанням сполуки I-181 і приходив до нормального рівня безжирового контролю згідно з оцінкою самої високої дози. Результати вимірювань зниження рівня тригліцеридів і холестерину в печінці після лікування щурів з DIO, що викликані дієтою з високим вмістом жирів, з використанням сполуки I-181 показані на Фігурі 13. Лікування з використанням сполуки I-181 не приводило до збільшення маси печінки або рівня маркерів функції печінки, АЛТ і АСТ. У тих дослідженнях, де сполуку I-181 примусово перорально вводили один раз на день в 0,5 % метилцелюлозі в сольовому розчині в дозах 0, 3, 10 і 30 мг/кг щурам лінії Спраг-Доулі, яких витримували на дієті з високим вмістом сахарози протягом 4 тижнів перед початком введення і продовжували витримувати на тій же дієті з високим вмістом сахарози протягом двотижневого введення досліджуваної сполуки, сполука I-181 забезпечувала залежне від дози зниження рівня холестерину і тригліцеридів у плазмі. Результати вимірювань дії сполуки I-181 на рівень холестерину в плазмі і тригліцеридів у плазмі в дослідженнях ожиріння, викликаного дієтою, показані нижче в Таблиці 4. Дані показані у вигляді середніх значень для n=14 тварин на групі $\pm$ СКО.

Таблица 4

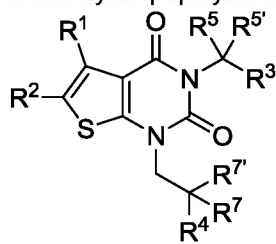
Зниження рівня холестерину і тригліцеридів у плазмі у щурів з DIO, що викликано дієтою з високим вмістом сахарози, після лікування з використанням I-181.

Доза I-181	Рівень холестерину в плазмі* (мг/дл)			Рівень тригліцеридів в плазмі* (мг/дл)		
	До введення	День 7	День 14	До введення	День 7	День 14
0 мг/кг	100 $\pm$ 3	106 $\pm$ 3	110 $\pm$ 6	170 $\pm$ 11	226 $\pm$ 16	195 $\pm$ 15
3 мг/кг	96 $\pm$ 2	94 $\pm$ 3	96 $\pm$ 3	144 $\pm$ 12	154 $\pm$ 15	171 $\pm$ 16
10 мг/кг	96 $\pm$ 3	82 $\pm$ 3	87 $\pm$ 3	183 $\pm$ 18	139 $\pm$ 10	165 $\pm$ 15
30 мг/кг	99 $\pm$ 3	78 $\pm$ 3	78 $\pm$ 2	166 $\pm$ 13	116 $\pm$ 9	118 $\pm$ 14
Контроль, станд. корм	109 $\pm$ 2	107 $\pm$ 3	107 $\pm$ 3	61 $\pm$ 5	69 $\pm$ 5	67 $\pm$ 5

Незважаючи на те, що був описаний ряд варіантів реалізації даного винаходу, слід розуміти, що типові приклади можна змінювати для забезпечення інших варіантів реалізації, в яких застосовують сполуки і способи відповідно до даного винаходу. Таким чином, слід розуміти, що обсяг даного винаходу повинен бути визначений формулою винаходу, що додається, а не конкретними варіантами реалізації, наведеними як прикладами.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули II



II

або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

R¹ являє собою водень або C₁₋₄аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або більше галогеном, -OR, -SR, -N®₂, -N®C(O)R, -C(O)N®₂, -N®C(O)N®₂, -N®C(O)OR, -OC(O)N®₂, -N®SO₂R, -SO₂N®₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R;

R² являє собою Н_у, де Н_у вибраний з 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого етеро ароматич гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного етеро ароматич етеро ароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, та 8-10-членного біциклічного етеро ароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

R³ являє собою водень, галоген, -CN, -OR, -SR, -N®₂, -N®C(O)R, -C(O)N®₂, -N®C(O)N®₂, -N®C(O)OR, -OC(O)N®₂, -N®SO₂R, -SO₂N®₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂ або необов'язково заміщене кільце, вибране з фенілу та 5-6-членного етеро арома, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

R⁴ являє собою необов'язково заміщене етеро а або етеро ар кільце; кожен з R⁵ і R^{5'} незалежно являє собою -R, -OR, -SR, -N®₂, -N®C(O)R, -C(O)N®₂, -N®C(O)N®₂, -N®C(O)OR, -OC(O)N®₂, -N®SO₂R, -SO₂N®₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R⁵ і R^{5'} взяті разом з утворенням циклопропіленільної, циклобутиленільної або оксетанільної групи;

кожен з R⁷ і R^{7'} незалежно являє собою водень, -R, -OR, -SR, -N®₂, -N®C(O)R, -C(O)N®₂, -N®C(O)N®₂, -N®C(O)OR, -OC(O)N®₂, -N®SO₂R, -SO₂N®₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R⁷ і R^{7'} взяті разом з утворенням 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого етеро ароматич карбоциклічного кільця або 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого етеро ароматич гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки; та

кожен R незалежно являє собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з C₁₋₆аліфатичної групи, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого етеро ароматич карбоциклічного кільця, фенілу, 8-10-членного біциклічного ароматичного карбоциклічного кільця; 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого етеро ароматич гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного етеро ароматич етеро ароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, та 8-10-членного біциклічного етеро ароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

за умови, що сполука не являє собою сполуку, вибрану з:

2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанову кислоту, 2-[1-[2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанову кислоту і 2-[1-[(2R)-2-(2-етоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанову кислоту.

2. Сполука за п. 1, у якій R¹ являє собою метил або трифторметил, або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 2, у якій R² являє собою оксазоліл, або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 2, у якій R³ являє собою тетразоліл, -C(O)OR, -C(O)N®₂ або -OR, або її фармацевтично прийнятна сіль.

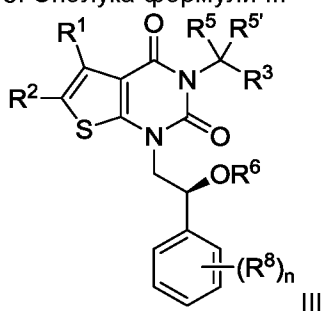
5. Сполука за п. 1, у якій кожен з R⁵ і R^{5'} являє собою метил, або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 1, у якій R³ являє собою -C(O)OR або -C(O)N®₂, або її фармацевтично

прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 6, у якій R^3 являє собою $-C(O)OH$, або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука формули III



5 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

R^1 являє собою водень або C_{1-4} аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або більше галогеном, $-OR$, $-SR$, $-N@_2$, $-N@C(O)R$, $-C(O)N@_2$, $-N@C(O)N@_2$, $-N@C(O)OR$, $-OC(O)N@_2$, $-N@SO_2R$, $-SO_2N@_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ або $-SO_2R$;

R^2 являє собою H , де H вибраний з 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого етеро ароматич гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного етеро ароматич етеро ароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, та 8-10-членного біциклічного етеро ароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

R^3 являє собою водень, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N@_2$, $-N@C(O)R$, $-C(O)N@_2$, $-N@C(O)N@_2$, $-N@C(O)OR$, $-OC(O)N@_2$, $-N@SO_2R$, $-SO_2N@_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ або необов'язково заміщене кільце, вибране з фенілу та 5-6-членного етеро арома, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

кожен з R^5 і $R^{5'}$ незалежно являє собою $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N@_2$, $-N@C(O)R$, $-C(O)N@_2$, $-N@C(O)N@_2$, $-N@C(O)OR$, $-OC(O)N@_2$, $-N@SO_2R$, $-SO_2N@_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ або $-SO_2R$; або R^5 і $R^{5'}$ взяті разом з утворенням циклопропіленільної, циклобутиленільної або оксетанільної групи;

R^6 являє собою $-R$, $-C(O)N@_2$ або $-C(O)R$;

кожен R^8 незалежно вибраний з галогену, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N@_2$ та дейтерію;

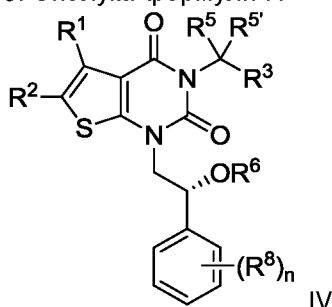
кожен R незалежно являє собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_{1-6} аліфатичної групи, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого етеро ароматич карбоциклічного кільця, фенілу, 8-10-членного біциклічного ароматичного карбоциклічного кільця; 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого етеро ароматич гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного етеро ароматич етеро ароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, та 8-10-членного біциклічного етеро ароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки; і

n приймає значення 0-5;

за умови, що сполука не являє собою сполуку, вибрану з:

2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанову кислоту,
2-[1-[2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанову кислоту і
2-[1-[(2R)-2-(2-етоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанову кислоту.

9. Сполука формули IV



або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

R¹ являє собою водень або C₁₋₄аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або більше галогеном, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R;

5 R² являє собою Н_у, де Н_у вибраний з 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, та 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або

10

сірки;
R³ являє собою водень, галоген, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂ або необов'язково заміщене кільце, вибране з фенілу та 5-6-членного гетероарилу, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

15

кожен з R⁵ і R^{5'} незалежно являє собою -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R або -SO₂R; або R⁵ і R^{5'} взяті разом з утворенням циклопропіленільної, циклобутиленільної або оксетанільної групи;

R⁶ являє собою -R, -C(O)N(R)₂ або -C(O)R;

20

кожен R⁸ незалежно вибраний з галогену, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ та дейтерію;

кожен R незалежно являє собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з C₁₋₆аліфатичної групи, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного карбоциклічного кільця, фенілу, 8-10-членного біциклічного ароматичного карбоциклічного кільця; 4-8-членного насиченого або частково ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, та 8-10-членного біциклічного гетероароматичного кільця, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки; і

25

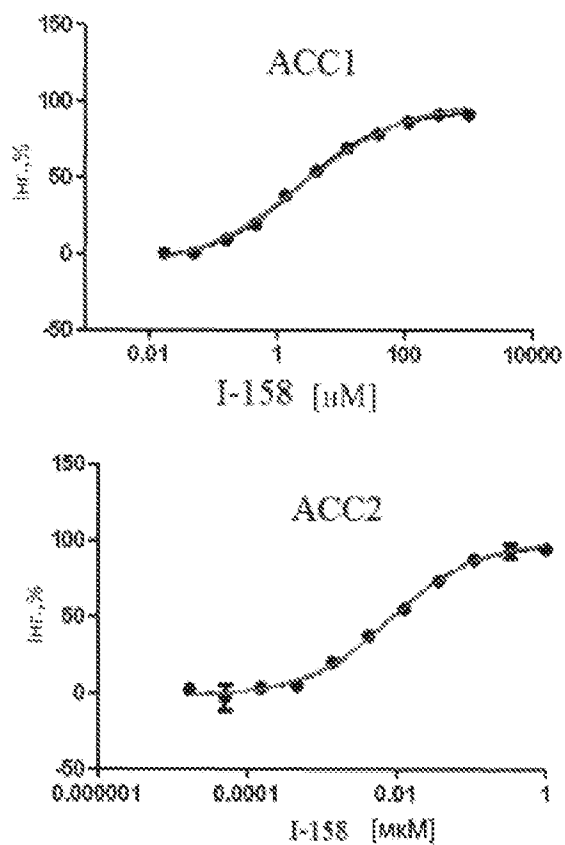
n приймає значення 0-5;

30

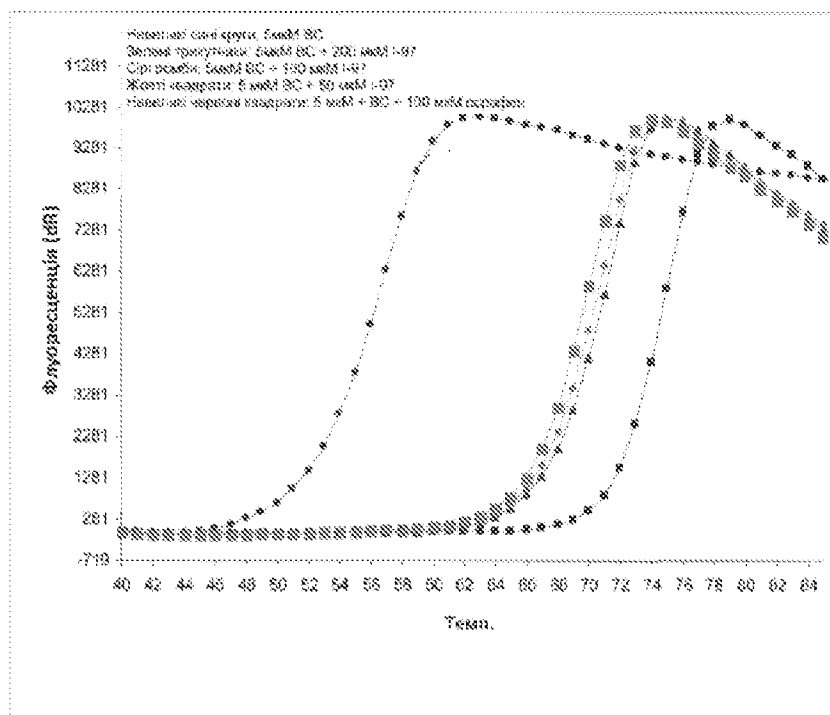
за умови, що сполука не являє собою сполуку, вибрану з:

2-[1-[(2R)-2-[(4-гідроксициклогексил)окси]-2-(2-метоксифеніл)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанову кислоту,
2-[1-[2-(2-метоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанову кислоту і
35 2-[1-[(2R)-2-(2-етоксифеніл)-2-(оксан-4-ілоксі)етил]-5-метил-6-(1,3-оксазол-2-іл)-2,4-діоксо-1H,2H,3H,4H-тієно[2,3-d]піримідин-3-іл]-2-метилпропанову кислоту.

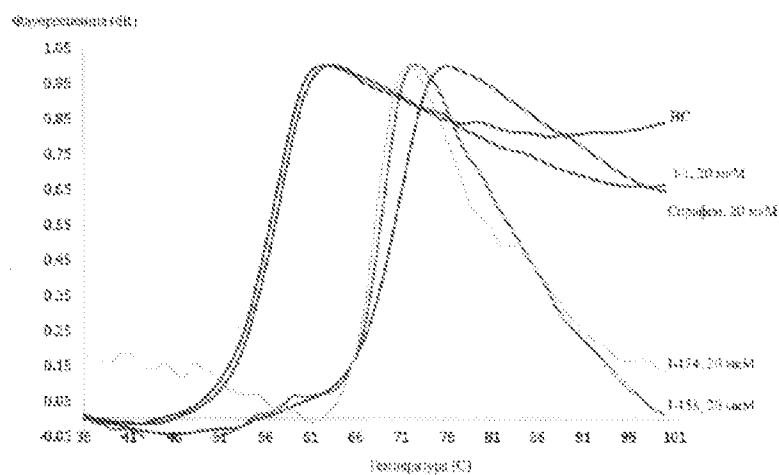
10. Композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або наповнювач.



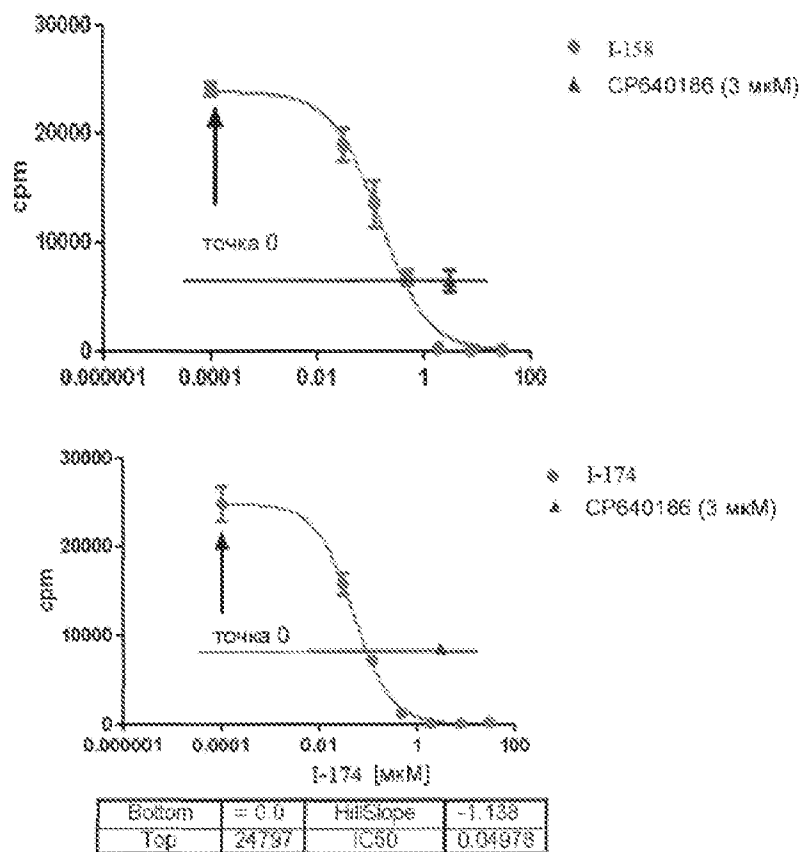
Фиг. 1



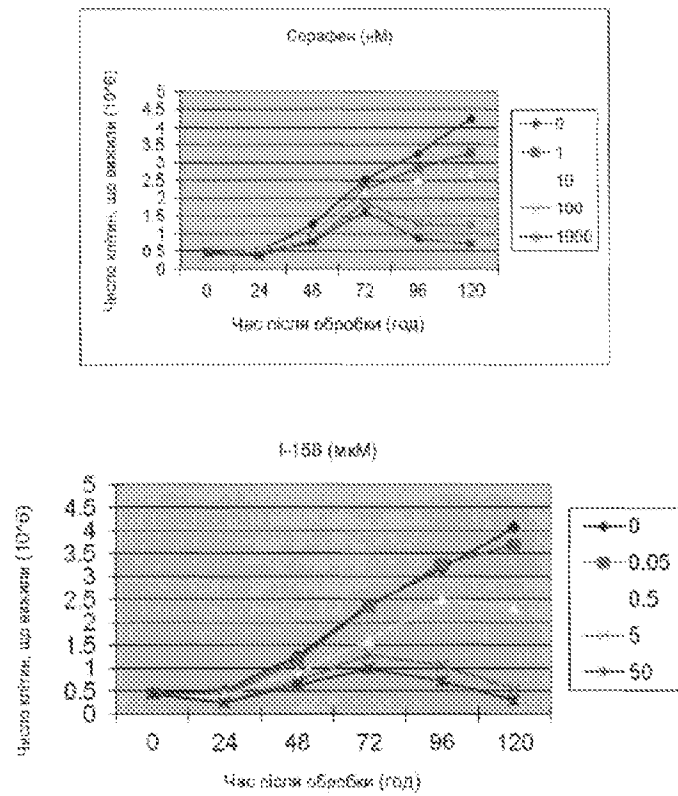
Фиг. 2



Фиг. 3

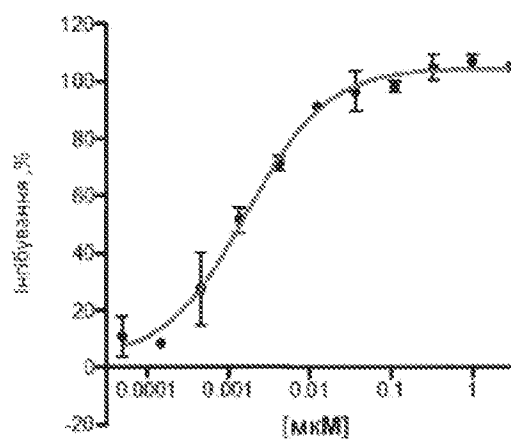


Фиг. 4

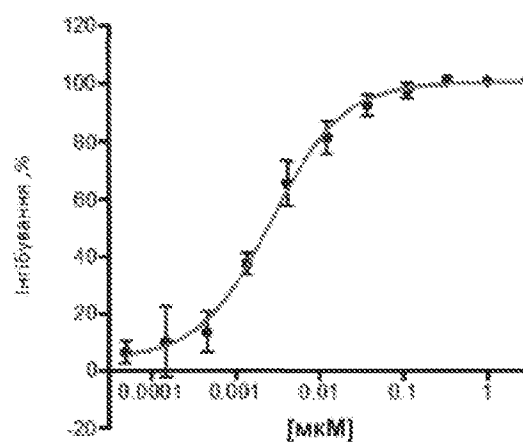


Фиг. 5

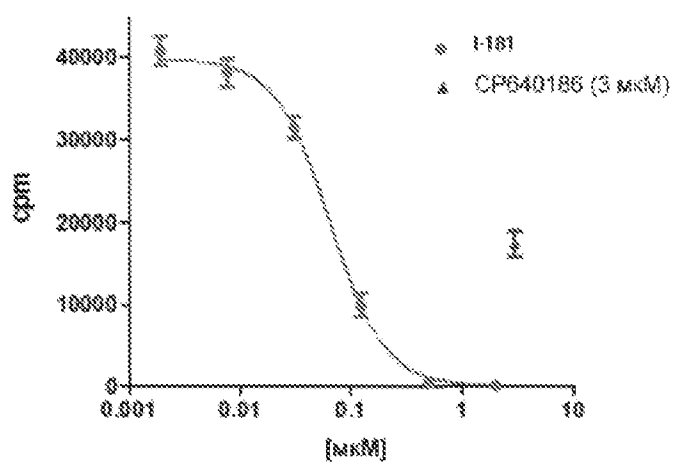
ACC1 $IC_{50} = 1,7 \text{ нМ}$



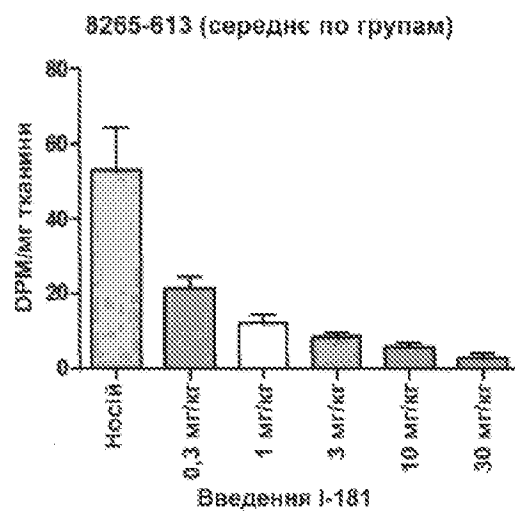
ACC2 $IC_{50} = 2,6 \text{ нМ}$



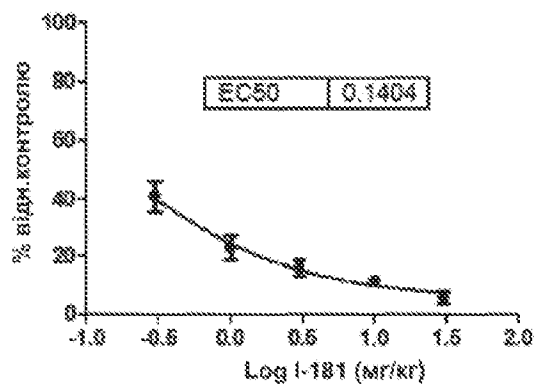
Фиг. 6



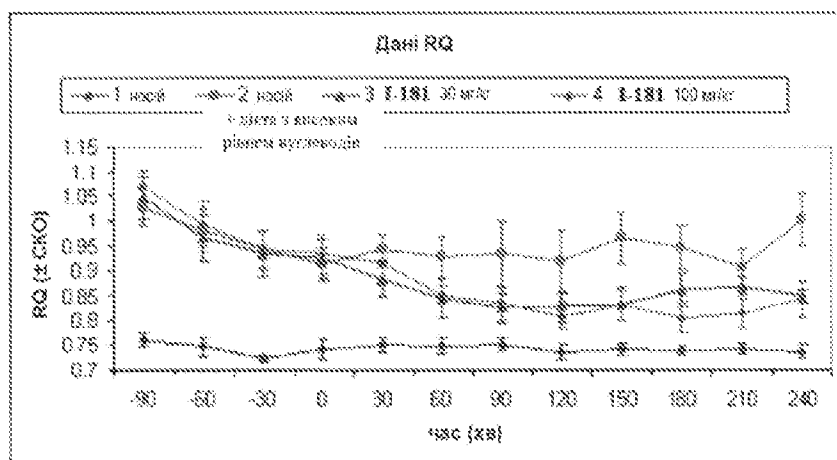
Фиг. 7



8265-613: Вплив зміни дози I-181



Фіг. 8



Фіг. 9

Дані RQ для п.о. введення 3, 10, 30 мг/кг шурам

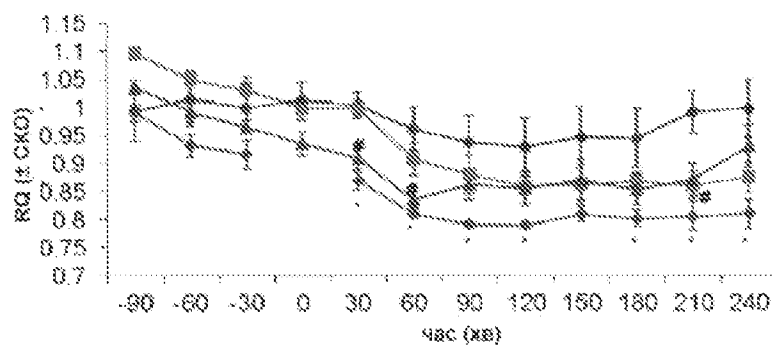


Fig. 10

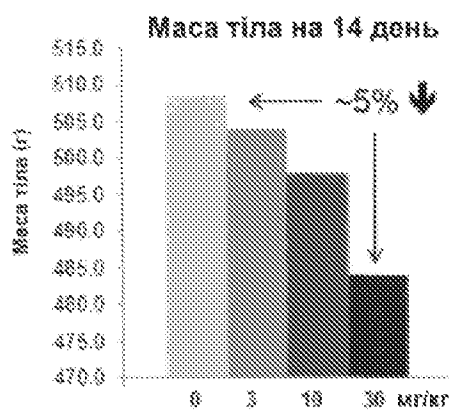
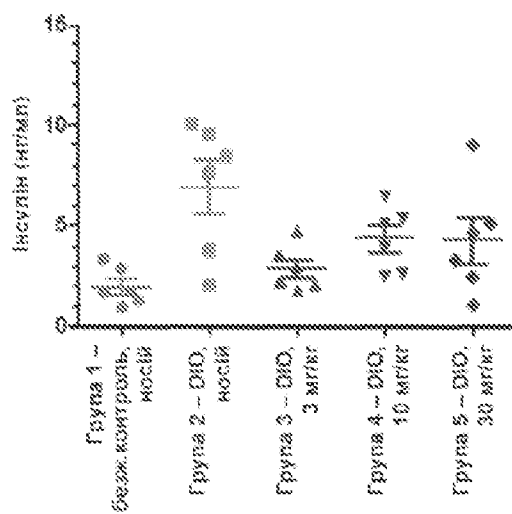
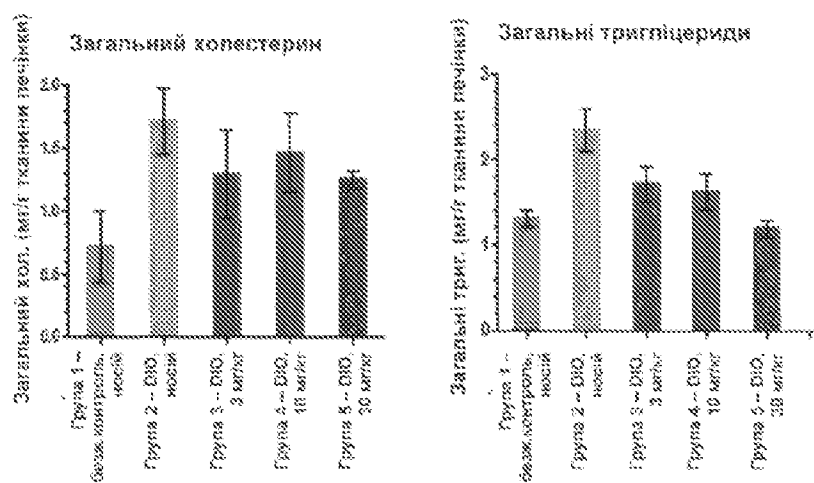


Fig. 11

Рівень інсуліну
(заключний відбір крові на 15 день)



Фіг. 12



Фіг. 13

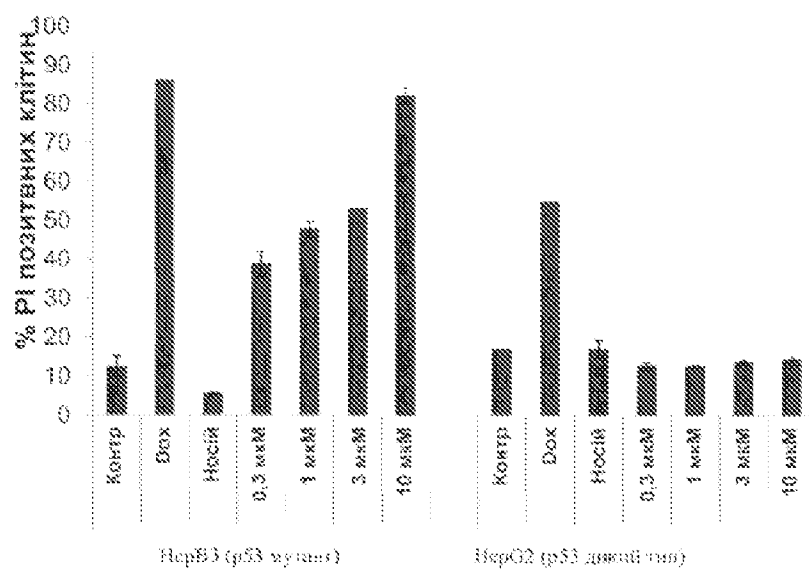


Fig. 14

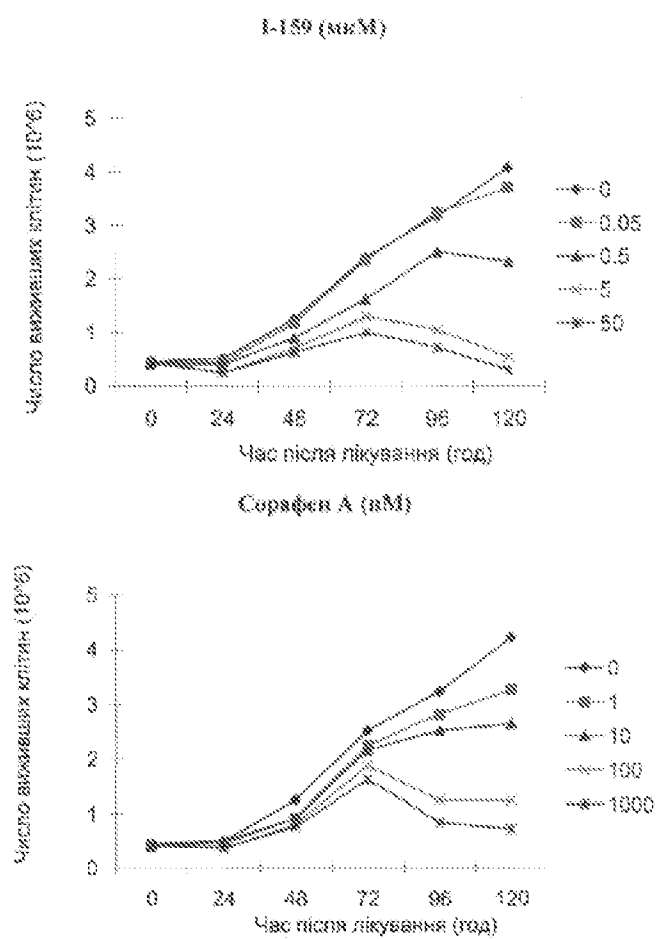


Fig. 15

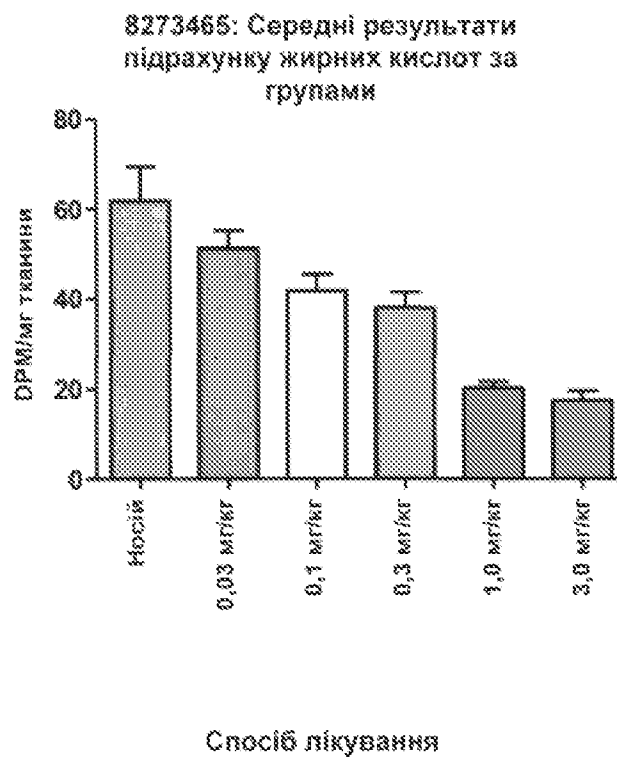


Fig. 16