



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108713** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)

C07D 239/56 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/00
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

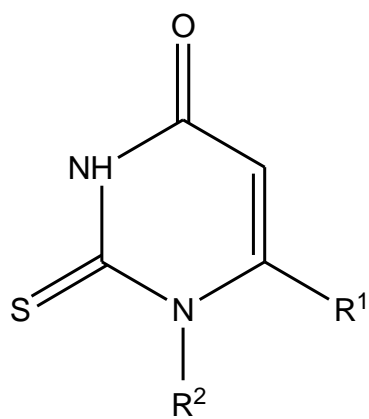
<p>(21) Номер заявки: а 2014 04418</p> <p>(22) Дата подання заявки: 28.10.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.05.2015</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/558,605</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.11.2011</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.07.2014, Бюл.№ 14</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2015, Бюл.№ 10</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/IB2012/055949, 28.10.2012</p>	<p>(72) Винахідник(и): Карпіно Філіп Алберт (US), Конн Едвард Лі (US), Гепворт Дейвід (US), Кун Деніель Вей-Шун (US), Рок Бенджамін Ніл (US), Руджері Роджер Бенджамін (US), Вармус Джозеф Скотт (US), Чзан Янь (US), Дау Роберт Лі (US), Даулінг Метью Скотт (US), Орр Суві Туула Мар'юкка (US), Семмонз Метью Форест (US)</p> <p>(73) Власник(и): ПФАЙЗЕР ІНК., 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2011245282 (A1), 06.10.2011 NEIDLEIN R. ET AL.: "Synthese von 3.4- sowie 4-Substituierten Uracilen und Thiouracilen", ARCHIV DER PHARMAZIE, WILEY VERLAG, WEINHEIM, vol. 305, no. 8, 1 January 1972, pages 596-601</p>
---	---

(54) 2-ТІОПІРИМІДИНОНИ

(57) Реферат:

Інгібітори мієлопероксидази, фармацевтичні композиції, що містять такі інгібітори, та застосування таких інгібіторів в лікуванні, наприклад, серцево-судинних станів.

UA 108713 C2



ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується сполук, які є інгібіторами мієлопероксидази, фармацевтичних композицій, що містять такі інгібітори, та застосування таких інгібіторів, для лікування, наприклад, серцево-судинних станів, включаючи гострий коронарний синдром.

Мієлопероксидаза (МРО) є гемвмісним ферментом, який належить до надродини пероксидаз. Прикладами тваринних пероксидаз є лактопероксидаза, тироїдна пероксидаза, еозинофільна пероксидаза та мієлопероксидаза. Мієлопероксидаза є присутньою в первинних гранулах нейтрофілів та в меншій мірі в моноцитах. Він каталізує синтез хлорноватистої кислоти з хлориду та гідрогенпероксиду. Утворена хлорноватиста кислота є потужним окиснювачем, який реагує з різноманітним клітинним субстратом, включаючи протеїни гема, порфірини, тіоли, центри, що містять залізо та сірку, нуклеотиди, ДНК, ненасичені ліпіди, аміни та амінокислоти.

Крім того, встановлено, що реакції, які каталізуються МРО, та їх продукти демонструють проатерогенну біологічну активність під час розвитку атеросклерозу та серцево-судинного захворювання. Наприклад, вміст мієлопероксидази в плазмі корелює з появою серцево-судинних розладів у пацієнтів, які страждають на нестабільну стенокардію. Повідомлялось, що мієлопероксидаза сприяє розвитку атеросклерозу за рахунок окиснення ліпіду та протеїну в LDL та HDL.

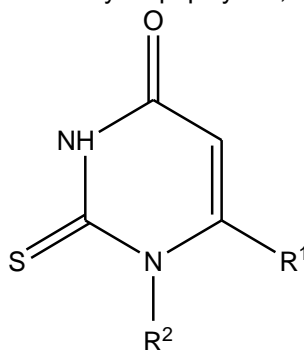
Більш того, спостерігалось, що окиснювачі, які генеруються МРО, знижують біодоступність монооксиду нітрогену, важливого вазодилататору. Відповідно, високі рівні МРО в плазмі обернено корелює з успіхом терапії щодо забезпечення реперфузії закупорених артерій. Високі рівні МРО, крім того, пов'язані зі зниженою виживаністю від застійної серцевої недостатності. Крім того, показано, що МРО відіграє важливу роль у дестабілізації бляшок, що призводить до відриву бляшки та інфаркту міокарда.

Внаслідок цього, вважають, що МРО відіграє певну роль в декількох процесах, що призводять до серцево-судинних захворювань, включаючи 1) уповільнену міграцію холестерину та прогресування атеросклеротичної бляшки до нестабільного стану, 2) дестабілізацію атеросклеротичної бляшки та відрив бляшки, 3) споживання монооксиду нітрогену, що призводить до порушення функції ендотелію та потоку, та 4) патологічне пошкодження тканини в результаті ішемії, що сприяє фібриляції передсердя та несприятливому ремоделюванню серця з гіпертрофією лівого шлуночка, що призводить до застійної серцевої недостатності. По суті інгібітори активності МРО пропонують для здійснення значного терапевтичного ефекту в попередженні та лікуванні серцево-судинного захворювання.

Не зважаючи на те, що хоча МРО є, в значній мірі, включеним в етіологію та прогресування серцево-судинного захворювання, біологічно безпечний та нетоксичний інгібітор МРО досі ще не є розробленим. Відповідно, залишається потреба у фармацевтичних агентах, що мають мієлопероксидазну інгібуючу активність та є придатним в лікуванні, попередженні або зменшенні проявів захворювань, описаних в даному документі.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТНОСТІ ВІНАХОДУ

Представлений винахід стосується сполуки формули I,



Формула I

або її фармацевтично прийнятної солі або проліків, де R¹ є п'яти-шести-членним ароматичним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та оксигену, або біциклічним кільцем, що містить два сконденсовані частково насичені, повністю насичені або повністю ненасичені п'яти-шести-членні кільця, взяті незалежно, які необов'язково мають один-чотири гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та оксигену; та

зазначений R¹ є необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним незалежно ціано, галогеном, гідроксилем, аміно, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкілом, гідрокси(C₂-C₄)алкокси, карбамойл(C₁-C₄)алкокси, аміно(C₂-C₄)алкокси, ціано(C₁-C₄)алкілом, моно-N- або ди-

N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, амінокарбонілом, моно-N- або ди-N,N(C₁-C₄)алкіламінокарбонілом, (C₁-C₄)алкілтіо, аміносультонілом, (C₁-C₄)алкілсультонілом, (C₁-C₄)алкілсультонілом або моно-N- або ди-N,N(C₁-C₄)алкіламіносультонілом, де будь-який з (C₁-C₄)алкілу або (C₁-C₄)алкокси може бути необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним флуором; або де R¹ є необов'язково

заміщеним п'яти-шести-членним ароматичним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфору та кисню;

R² є повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим один-чотирнадцяти-членним лінійним карбоновим ланцюгом, де карбони, якщо не приймати до уваги карбон зв'язування,

а. можуть бути розгалуженими

б. необов'язково можуть бути заміщеними одним або двома гетероатомами, незалежно вибраними з кисню, сульфору та нітрогену, де зазначений сульфур є необов'язково моно- або дизаміщеним оксо,

с. незалежно необов'язково можуть бути моно-, ди- або тризаміщеними галогеном,

д. необов'язково можуть бути монозаміщеними гідрокси, та

е. необов'язково можуть бути монозаміщеними оксо,

та де карбоновий ланцюг необов'язково є монозаміщеним Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три-семи-членним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сульфору та нітрогену, або біциклічним кільцем, що містить два сконденсовані частково насичені, повністю насичені або повністю ненасичені п'яти-шести-членні кільця, незалежно взяті, які необов'язково мають один-чотири гетероатоми незалежно вибрані з нітрогену, сульфору та кисню;

де зазначений Z незалежно необов'язково є моно-, ди- або тризаміщеним галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкілкарбонілом, амінотіоксо, аміно(C₁-C₆)алкілкарбонілом, гідроксидом, діамінометиленом, карбамоїлом або (C₁-C₆)алкокси, та де зазначений (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси замісник є також необов'язково заміщеним одним-трьома галогенами, та де зазначений (C₁-C₆)алкіл або (C₂-C₆)алкокси замісник є також необов'язково заміщеним одним-трьома гідрокси;

за умови, що R¹ не є фенілом, та R² не є (C₁-C₆)алкілом.

Ще інший аспект даного винаходу стосується способу лікування серцево-судинних станів у ссавців (включаючи людину, яка є або чоловічої, або жіночої статі), за яким ссавцю, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, її проліків, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

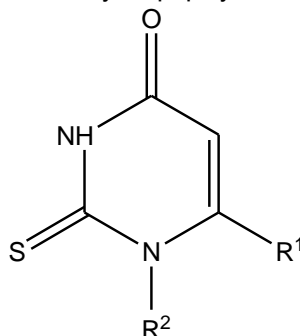
Крім того, передбаченим в даному документі є композиції, які містять фармацевтично ефективну кількість однієї або більше зі сполук, описаних в даному документі, та фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач.

Даний винахід, крім того, стосується фармацевтичних комбінованих композицій, які містять: терапевтично ефективну кількість композиції, що містить

першу сполуку, де зазначена перша сполука є сполукою формули I, її проліками або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки або зазначених проліків;

другу сполуку, де зазначена друга сполука є інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібітором HMG-CoA редуктази, нестероїдним протизапальним агентом, інгібітором фактору Ха або варфарином; та/або необов'язково фармацевтичний носій, наповнювач або розріджувач.

Представлений винахід стосується сполуки формули IA,



Формула IA

або її фармацевтично прийнятної солі або проліків, де

R^1 є п'яти-шести-членним ароматичним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню, або біциклічним кільцем, що містить два сконденсовані частково насичені, повністю насичені або повністю ненасичені п'яти-шести-членні кільця, незалежно взяті, яке необов'язково має один-чотири гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню; та

зазначений R^1 є необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним незалежно ціано, галогеном, гідроксильом, аміно, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкілом, гідроксі (C_2-C_4) алкокси, карбамоїл (C_1-C_4) алкокси, аміно (C_2-C_4) алкокси, ціано (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкілкарбонілокси (C_1-C_4) алкілом, аміно (C_1-C_4) алкілкарбонілокси (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкілкарбонілокси (C_1-C_4) алкокси, аміно (C_1-C_4) алкілкарбонілокси (C_1-C_4) алкокси, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно, амінокарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламінокарбонілом, (C_1-C_4) алкілтіо, аміносальфонілом, (C_1-C_4) алкілсульфінілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіносальфонілом, де будь-який з (C_1-C_4) алкілу або (C_1-C_4) алкокси може бути необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним флуором; або де R^1 є необов'язково заміщеним п'яти-шести-членним ароматичним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню;

R^2 є повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим один-чотирнадцяти-членним лінійним карбоновим ланцюгом де карбони, якщо не приймати до уваги карбон зв'язування,

a. можуть бути розгалуженими
b. необов'язково можуть бути заміщеними одним або двома гетероатомами, незалежно вибраними з кисню та сульфуру, та необов'язково можуть бути заміщеними одним-чотирма нітрогенами, де зазначений сульфур є необов'язково моно- або дизаміщеним оксо,
c. незалежно необов'язково можуть бути моно-, ди- або тризаміщеними галогеном,
d. необов'язково можуть бути монозаміщеним гідрокси, та
e. необов'язково можуть бути монозаміщеними оксо,
та де карбоновий ланцюг необов'язково є монозаміщеним Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три-семи-членним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибраними з кисню, сульфуру та нітрогену, або біциклічним кільцем, що містить два сконденсовані частково насичені, повністю насичені або повністю ненасичені п'яти-шести-членні кільця, незалежно взяті, яке необов'язково має один-чотири гетероатоми незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню;

де зазначений Z незалежно необов'язково є моно-, ди- або тризаміщеним аміно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, (C_1-C_6) алкілкарбонілом, амініотіоксо, аміно (C_1-C_6) алкіл карбонілом, гідроксильом, діамінометиленом, карбамоїлом або (C_1-C_6) алкокси, та де зазначений (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси замісник є також необов'язково заміщеним одним-трьома галогенами, та де зазначений (C_1-C_6) алкіл або (C_2-C_6) алкокси замісник є також необов'язково заміщеним одним-трьома гідрокси;

за умови, що R^1 не є незаміщеним фенілом, та R^2 не є незаміщеним (C_1-C_6) алкілом.

Даний винахід, крім того, стосується способу лікування серцево-судинних ускладнень та станів, за яким ссавцю, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули IA, або її проліків, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків, де серцево-судинним станом або ускладненням є серцева недостатність, застійна серцева недостатність, атеросклероз периферійних артерій, легенева гіпертензія, васкуліт, первинний або вторинний інфаркт міокарду, ішемія, ішемічно-реперфузійне пошкодження, фібриляція передсердя або операція аортокоронарного шунтування (CABG).

Даний винахід, крім того, стосується способу лікування стану, за яким ссавцю, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули IA, або її проліків, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків, де стан є діабетом, нирковою недостатністю, діалізом, відстроченою функцією трансплантату, відторгненням трансплантата органу або нефропатією, викликану контрастними агентами.

Крім того, переважними в даному документі є композиції, які містять фармацевтично ефективну кількість однієї або більше сполук формули IA, описаних в даному документі, та фармацевтично прийнятний носій, наповнювач, або розріджувач.

Даний винахід, крім того, стосується фармацевтичних комбінованих композицій, які містять терапевтично ефективну кількість композиції, яка містить

першу сполуку, де зазначена перша сполука є сполукою формули IA, її проліками, або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки або зазначених проліків;

другу сполуку, де зазначена друга сполука є інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібітором HMG-CoA редуктази, нестероїдним протизапальним агентом, інгібітором фактору Ха або варфарином; та/або необов'язково

фармацевтичний носій, наповнювач або розріджувач.

Всі патенти та заявки на патент, згадані в даному документі є, таким чином, включеними у вигляді посилання.

Інші характеристики та переваги даного винаходу будуть очевидними з даного опису та формули винаходу, що додається, які описують винахід.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Фіг. 1 є характеристичною порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка показує кристалічну форму з прикладу 1 (Вертикальна вісь: Інтенсивність (CPS); горизонтальна вісь: Два тета (градуси)).

Фіг. 2 є характеристичною порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка показує кристалічну форму з прикладу 2 (Вертикальна вісь: Інтенсивність (CPS); горизонтальна вісь: Два тета (градуси)).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Переважна група сполук, названа А групою, включає ті сполуки, що мають формулу I, як показано вище, де R^1 є феніл, нафтил, фураніл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, хінолініл, ізохінолініл, піразоліл, імідазолініл, циклопентил, циклогексил, піроліл, індоліл, бензо[b]тіофеніл, бензотіазоліл, бензо[b]фураніл або тіофеніл; та де зазначений R^1 є моно-, ди- або тризаміщеним незалежно ціано, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкокси, гідрокси (C_2-C_4) алкокси, трифлуор (C_1-C_4) алкілом, трифлуор (C_1-C_4) алкокси або галогеном.

Група сполук, яка є переважною серед А групи сполук, названа В групою, включає ті сполуки, в яких R^2 є повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим один-чотирнадцяти-членним лінійним карбоновим ланцюгом, де карбони, якщо не приймати до уваги карбон зв'язування,

а. можуть бути розгалуженими

б. необов'язково можуть бути заміщеними одним або двома гетероатомами, незалежно вибраними з кисню, сульфуру та нітрогену, де зазначений сульфур є необов'язково моно- або дизаміщеним оксо,

с. незалежно необов'язково можуть бути моно-, ди- або тризаміщеними галогеном,

д. необов'язково можуть бути монозаміщеним гідрокси, та

е. необов'язково можуть бути монозаміщеними оксо; або

R^2 є фураніл (C_1-C_4) алкілом, триазоліл (C_1-C_4) алкілом, піридиніл (C_1-C_4) алкілом, піразиніл (C_1-C_4) алкілом, піридазиніл (C_1-C_4) алкілом, піримідиніл (C_1-C_4) алкілом, імідазоліл (C_1-C_4) алкілом або піролідиніл (C_1-C_4) алкілом, зазначені R^2 кільця, необов'язково моно-, ди- або тризаміщені незалежно (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкокси або галогеном.

Група сполук, яка є переважною серед В групи сполук, названа С групою, включає ті сполуки, в яких R^1 є фенілом, нафтилом, піридинілом, хінолінілом, ізохінолінілом, піразолілом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом, імідазолінілом, фуранілом, циклопентилом, циклогексилом, піролілом, індолілом, бензо[b]тіофенілом, бензотіазолілом, бензо[b]фуранілом або тіофенілом; де зазначений R^1 є моно-, ди- або тризаміщеним незалежно (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкокси, гідрокси (C_2-C_4) алкокси, ціано, трифлуорметилом, трифлуорметокси або галогеном; та

R^2 є (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкілом, карбокси (C_1-C_4) алкіл, моно- або дигідрокси (C_2-C_6) алкілом, аміно (C_2-C_4) алкілом, діамінометиленаміно (C_2-C_4) алкілом, моно-N- або ди-N,N (C_1-C_4) алкіламіно (C_2-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкілкарбонілокси (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алко ксикарбоніл (C_1-C_4) алкілом, карбамоїл (C_1-C_4) алкілом, карбамоїламіно (C_2-C_4) алкілом, моно-N- або ди-N,N (C_1-C_4) алкілкарбамоїл (C_1-C_4) алкілом, аміно (C_2-C_4) алкілкарбамоїл (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкілкарбоніламіно (C_2-C_4) алкілом, аміно (C_1-C_4) алкілкарбоніламіно (C_2-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкоксикарбоніламіно (C_2-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкілсульфоніламіно (C_2-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкіламіносульфоніл (C_1-C_4) алкілом, аміносульфоніл (C_1-C_4) алкілом, аміно (C_3-C_4) гідроксіалкілом або (C_1-C_4) алкілтіоалкіл (C_1-C_4) .

Група сполук, яка є переважною серед С Групи сполук, названа D групою, включає ті сполуки, в яких R^1 є фенілом, та зазначений R^1 є моно-, ди- або тризаміщеним незалежно гідроксіетокси, метилом, метокси, флуором або хлором; та

R^2 є діамінометиленаміно (C_2-C_4) алкілом, карбамоїл (C_1-C_4) алкілом, гідрокси (C_2-C_4) алкілом, аміно (C_2-C_4) алкілкарбамоїл (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкілкарбоніламіно (C_2-C_4) алкілом, аміно (C_1-C_4) алкілкарбоніламіно (C_2-C_4) алкілом, аміно (C_3-C_4) гідроксіалкілом або аміно (C_2-C_4) алкілом.

Група сполук, яка є переважною серед В групи сполук, названа Е групою, включає ті сполуки, в яких R^1 є фенілом, нафтилом, піридинілом, хінолінілом, ізохінолінілом, піразолілом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом, імідазолінілом, фуранілом, циклопентилом, циклогексилілом, піролілом, індолілом, бензо[*b*]тіофенілом, бензотіазолілом, бензо[*b*]фуранілом або тіофенілом; де зазначений R^1 є моно-, ди- або тризаміщеним незалежно (C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкокси, гідроксі(C_2 - C_4)алкокси, ціано, трифлуорметилом, трифлуорметокси або галогеном; та

R^2 є триазоліл(C_1 - C_4)алкілом, піридиніл(C_1 - C_4)алкілом, піразиніл(C_1 - C_4)алкілом, піридазиніл(C_1 - C_4)алкілом, піримідиніл(C_1 - C_4)алкілом, імідазоліл(C_1 - C_4)алкілом або піролідиніл(C_1 - C_4)алкілом, зазначені R^2 кільця необов'язково моно-, ди- або тризаміщені незалежно (C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкокси або галогеном.

Переважна група сполук, названа F групою, включає ті сполуки, що мають формулу I, як показано вище, де R^1 є фенілом, та зазначений R^1 є моно-, ди-, тризаміщеними незалежно гідроксіетокси, метилом, метокси, флуором або хлором.

Переважна група сполук, названа G групою, включає ті сполуки, що мають формулу I, як показано вище, де R^2 є гідроксі(C_2 - C_4)алкілом, діамінометиленаміно(C_2 - C_4)алкілом, карбамоїл(C_1 - C_4)алкілом, аміно(C_3 - C_4)гідроксіалкілом, аміно(C_2 - C_4)алкілкарбамоїл(C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкілкарбоніламіно(C_2 - C_4)алкілом, аміно(C_1 - C_4)алкілкарбоніламіно(C_2 - C_4)алкілом або аміно(C_2 - C_4)алкілом.

Переважна група сполук, названа H групою, включає ті сполуки, що мають формулу I, як показано вище, де R^2 є (C_1 - C_4)алкілом, моно- або дизаміщеним незалежно аміно, карбамоїлом, гідроксилілом, (C_1 - C_4)алкокси, аміно(C_1 - C_4)алкілкарбоніламіно, аміно(C_2 - C_4)алкілкарбамоїлом, (C_1 - C_4)алкілкарбоніламіном або діамінометиленаміном.

Переважна група сполук, названа I групою, включає ті сполуки, де сполукою є
6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;
1-(2-аміноетил)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;
2-[6-(2,5-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід;
2-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід;
1-(2-аміноетил)-2-тіоксо-6-(2,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;
1-(3-амінопропіл)-6-(2-метокси-5-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;
N-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}гліцинамід;
2-{3-[6-(2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}гуанідин;
1-[(2S)-3-аміно-2-гідроксипропіл]-6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;

1-[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропіл]-6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;

N-(2-аміноетил)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід; або

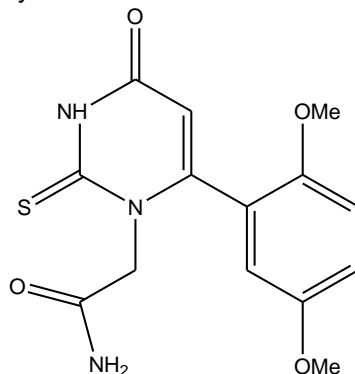
1-(2-аміноетил)-6-[2-(2-гідроксіетокси)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Особливо переважною сполукою є

2-(6-(2,5-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетамід або її фармацевтично прийнятна сіль.

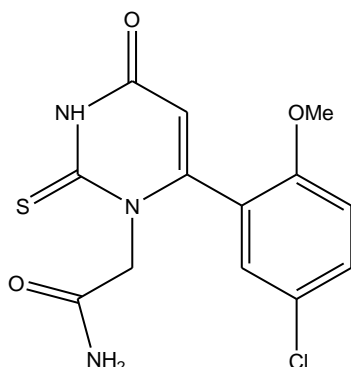
Особливо переважно, що сполукою є



Іншою особливо переважною сполукою є

2-(6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетамід або її фармацевтично прийнятна сіль.

Особливо переважно, що сполукою є



Група сполук, яка є переважною серед С групи сполук, названа J групою, включає ті сполуки, в яких

5 R^1 є нафтилом, хінолінілом, ізохінолінілом, індолілом, бензо[b]тіофенілом, бензотіазолілом, бензо[b]фуранілом або тіофенілом, та зазначений R^1 є моно-, ди- або тризаміщеним незалежно гідроксіетокси, метилом, метокси, флуором або хлором; та

R^2 є діамінометиленаміно(C_2 - C_4)алкілом, карбамоїл(C_1 - C_4)алкілом, гідроксі(C_2 - C_4)алкілом, аміно(C_2 - C_4)алкілкарбамоїл(C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкілкарбоніламіно(C_2 - C_4)алкілом, аміно(C_1 - C_4)алкілкарбоніламіно(C_2 - C_4)алкілом, аміно(C_3 - C_4)гідроксіалкілом або аміно(C_2 - C_4)алкілом.

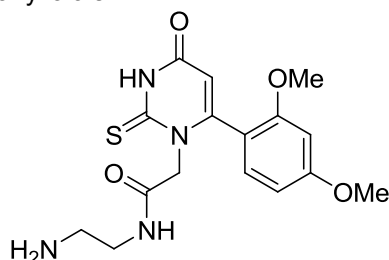
10 Переважна група сполук, названа K групою, включає ті сполуки, де сполукою є 2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід; 2-[6-(2-метокси-5-метилфеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід; 1-[(2R)-2-амінопропіл]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он; 2-[6-(3-метокси-2-нафтил)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід; або 15 2-[6-(1H-індол-4-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід або її фармацевтично прийнятна сіль.

Переважна група сполук, названа L групою, включає ті сполуки, де сполукою є 2-[6-[2-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід;

20 N-(2-аміноетил)-2-[6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід; 6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он; 6-[5-флуор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он; або 25 2-[6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід або її фармацевтично прийнятна сіль.

Особливо переважною сполукою є N-(2-аміноетил)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

30 Особливо переважно, що сполукою є



Переважні серцево-судинні стани включають серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, атеросклероз периферійних артерій, легеневу гіпертензію або васкуліт.

35 Інші переважні серцево-судинні стани включають нестабільну стенокардію, або пацієнт, що пережив інфаркт міокарда.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I або IA включають кислотні адитивні та основні їх солі. Прийнятні кислотні адитивні солі утворюють з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають ацетатні, адипатні, аспартатні, бензоатні, безілатні, 40 бікарбонатні/карбонатні, бісульфатні/сульфатні, боратні, камсилатні, цитратні, цикламатні, едизилатні, езилатні, форміатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глюкуронатні, гексафлуорфосфатні, гібензатні, гідрохлоридні/хлоридні, гідробромідні/бромідні,

гідройодидні/йодидні, ізотіонатні, лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метилсульфатні, нафтилатні, 2-напсилатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, фосфатні/гідрогенфосфатні/дигідрогенфосфатні, піроглутаматні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, танатні, тартратні, тозилатні, трифлуорацетатні та ксинафоатні солі.

Прийнятні основні солі утворюють з основ, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають солі алюмінію, аргініну, кальцію, холіну, діетиламіну, гліцину, лізину, магнію, меглюміну, оламіну, калію, натрію, триметиламіну та цинку. Напівсолі кислот та основ також можуть утворювати, наприклад, гемісульфатні та гемікальцієві солі. Щодо огляду прийнятних солей дивись Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Сполуки за винаходом можуть існувати як в несольватованій, так і сольватованих формах. Термін "сольват" застосовують в даному документі, щоб описати молекулярний комплекс, який містить сполуку за винаходом та одну або більше молекул фармацевтично прийнятних розчинників, наприклад, етанолу. Такі молекули розчинника є такими, що широко застосовують в фармацевтичній галузі, які, як відомо, є нешкідливими для пацієнта, наприклад, вода, етанол, тощо. Інші розчинники можуть застосовувати як проміжні сольвати в отриманні більшості описаних сольватів, такі як метанол, метил-трет-бутиловий етер, етилацетат, метилацетат, (S)-пропіленгліколь, (R)-пропіленгліколь, 1,4-бутиндіол, тощо. Термін "гідрат" застосовують, коли зазначеним розчинником є вода. Фармацевтично прийнятні сольвати включають гідрати та інші сольвати, в яких розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО. Термін "гідрат" стосується комплексу, де молекулою розчинника є вода. Сольвати та/або гідрати переважно існують в кристалічній формі.

Включеними в межі винаходу є комплекси, такі як клатрати, комплекси включення лікарський засіб-господар, в якому, на відміну від вищезгаданих сольватів лікарський засіб та господар є присутніми в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Крім того, включеними є комплекси лікарського засобу, що містять два або більше органічних та/або неорганічних компонентів, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Одержані в результаті комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Для огляду таких комплексів, дивись J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).

Сполуки за винаходом включають сполуки формули I або IA, як визначено вище в даному документі, їх поліморфи та ізомери (включаючи оптичні, геометричні та таутомерні ізомери), як визначено вище в даному документі, та ізотопно мічені сполуки формули I або IA.

Сполуки за представленим винаходом можуть бути застосовані як проліки. Таким чином, певні похідні сполук формули I або IA, які можуть мати незначну або не мати своєї фармакологічної активності, можуть, коли їх вводять в або на організм, перетворюватись в сполуки формули I або IA, що мають бажану активність, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні називають як "проліки". [Додаткова інформація про застосування проліків може бути знайдена в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) та "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)].

Проліки, наприклад, можуть бути отримані шляхом заміщення відповідних функціональностей, присутніх в сполуках формули I або IA на певні фрагменти, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі як "про-фрагменти", як описано, наприклад, в "Design of Prodrugs" H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Деякі приклади таких проліків включають випадки:

(i) де сполука формули I або IA містить функціональність карбонової кислоти (-COOH), її естер, наприклад, заміщення гідрогену на (C₁-C₈)алкіл;

(ii) де сполука формули I або IA містить спиртову функціональність (-OH), її етер, наприклад, заміщення гідрогену на (C₁-C₆) алканоліксиметил; та

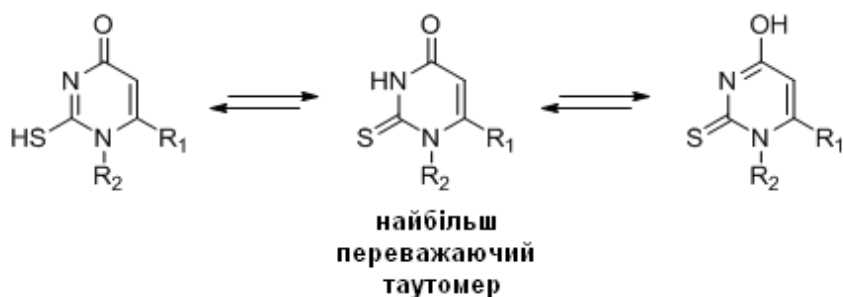
(iii) де сполука формули I або IA містить первинну або вторинну аміно-функціональність (-NH₂ або -NHR, де R ≠ H), її амід, наприклад, заміщення одного або обох гідрогенів на (C₁-C₁₀)алканоліл.

До того ж, деякі сполуки формули I або IA можуть самі діяти як проліки інших сполук формули I або IA.

Сполуки формули I або IA, що містять асиметричний атом карбону можуть існувати у вигляді двох або більше стереоізомерів. У випадку, коли сполука формули I або IA містить алкенільну або алкеніленову групу або циклоалкільну групу, можливими є геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. У випадку, коли сполука містить, наприклад, кето або оксимну групу або ароматичний фрагмент, може мати місце таутомерна ізомерія ("таутомерія"). Звідси випливає, що одна

сполука може демонструвати більше ніж один тип ізомерії. Наприклад, наступне є ілюстрацією таутомерій сполук формули I або IA.

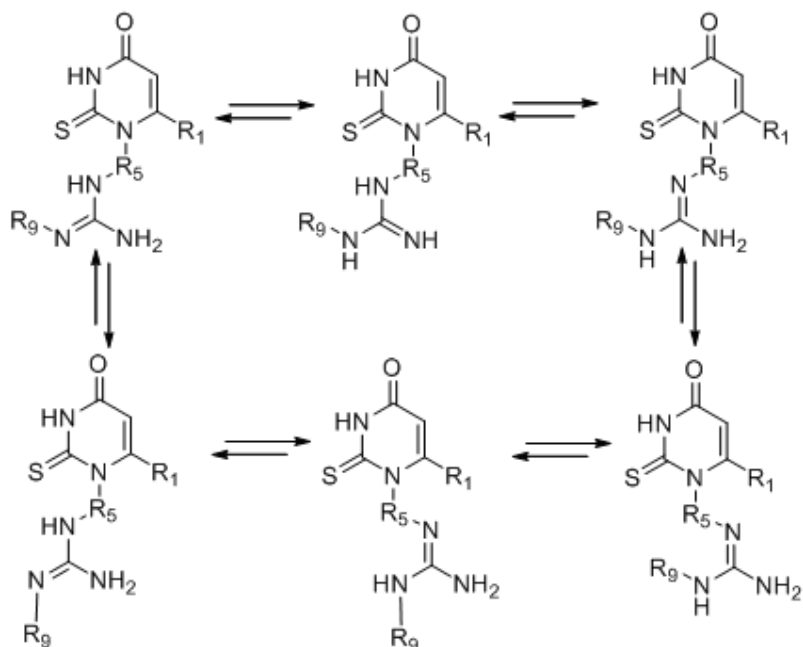
Таутомери тіоурацилу



5

Додатковим прикладом таутомерії в межах заявлених сполук є наступна ілюстрація таутомерів гуанідину сполук.

Приклад таутомерів гуанідину та геометричні ізомери



10

Включеними в межі заявлених сполук за представленим винаходом є всі стереоізомери, геометричні ізомери та таутомерні форми сполук формули (I), включаючи сполуки, що демонструють більше, ніж один тип ізомерії, та суміші одного або більше з них. Крім того, включеними є кислотні адитивні або основні солі, в яких протиіон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічним, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

15

Представлений винахід включає всі фармацевтично прийнятні ізотопно мічені сполуки формули (I), де один або більше атомів є заміщеними на атоми, що мають такий самий атомний номер, але атомну масу або масове число відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі.

20

Приклади ізотопів, прийнятих для включення в сполуки за винаходом, включають ізотопи гідрогену, такі як ^2H та ^3H , карбону, такі як ^{11}C , ^{13}C та ^{14}C , хлору, такі як ^{36}Cl , флуору, такі як ^{18}F , йоду, такі як ^{123}I та ^{125}I , нітрогену, такі як ^{13}N та ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O та ^{18}O , фосфору, такі як ^{32}P , та сульфуру, такі як ^{35}S .

25

Певні ізотопно-мічені сполуки формули (I), наприклад, ті, що включають радіоактивний ізотоп, є корисними в лікарському засобі та/або в дослідженні розподілення субстрату в тканині. Радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , та карбон-14, тобто ^{14}C , є особливо корисними для даної мети з точки зору простоти їх введення та детектування готових засобів.

Заміщення на більш важкі ізотопи, такі як дейтерій, тобто ^2H , можуть забезпечувати певні терапевтичні переваги, одержані в результаті від більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищений *in vivo* період напіввиведення або знижені вимоги щодо дозування, та, внаслідок цього, можуть бути переважними за деяких обставин.

5 Заміщення на позитрон випромінюючі ізотопи, такі як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , можуть бути корисними в дослідженнях позитронно-емісійною томографією (ПЕТ) для вивчення зайнятості рецепторів субстрату.

10 Ізотопно-мічені сполуки формули (I), як правило, можуть бути отримані, використовуючи традиційні методики, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки або, використовуючи аналоги тих, що описані в супровідних прикладах та отриманнях, застосовуючи відповідні ізотопно-мічені реагенти замість неміченого реагенти, який застосовували раніше. Посилання в даному документі на "лікувати", "лікуючи", "лікування" та тощо включають терапевтичне, паліативне та профілактичне лікування.

15 Як застосовується в даному документі, вирази "реакційно інертний розчинник" та "інертний розчинник" стосується розчинника або їх суміші, які не взаємодіють з вихідними речовинами, реагентами, проміжними сполуками або продуктами за способом, який несприятливо впливає на вихід бажаного продукту.

20 Під "фармацевтично прийнятний" розуміють, що носій, наповнювач або розріджувач та/або сіль повинні бути сумісними з іншими інгредієнтами препарату, та не мати шкідливого впливу на свого реципієнта.

Термін "фармацевтично ефективна кількість", як застосовується в даному документі, стосується кількості сполуки формули I або IA (або комбінації агенту або сполуки формули I або IA в поєднанні з комбінуючим агентом) достатній для лікування, попередження початку, або затримки, або послаблення симптомів та фізіологічних проявів ознак, описаних в даному документі.

25 Термін "кімнатна температура або температура навколишнього середовища" означає температуру від 18 до 25 °C, "ВЕРХ" стосується вискоєфективної рідинної хроматографії, "РХСТ" стосується рідинної хроматографії середнього тиску, "ТШХ" стосується тонко-шарової хроматографії, "МС" стосується мас-спектру, або мас-спектроскопії, або мас-спектрометрії, "ЯМР" стосується спектроскопії ядерно-магнітного резонансу, "ДХМ" стосується дихлорметану, "ДМСО" стосується диметилсульфоксиду, "ДМЕ" стосується диметоксіетану, "EtOAc" стосується етилацетату, "MeOH" стосується метанолу, "Ph" стосується фенільної групи, "Pr" стосується пропілу, "третил" стосується трифенілметильної групи, "ACN" стосується ацетонітрилу, "DEAD" стосується діетилазодикарбоксилату, та "DIAD" стосується діізопропілазодикарбоксилату.

35 Слід розуміти, що якщо карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент може бути зв'язаний або інакшим чином прикріплений до визначеного субстрату через атоми кільця, що відрізняються, без позначення конкретної точки приєднання, то маються на увазі всі можливі точки, будь то атом карбону, або, наприклад, тривалентний атом нітрогену. Наприклад, термін "піридил" означає 2-, 3-, або 4-піридил, термін "тієніл" означає 2- або 3-тієніл, тощо. Загалом сполуки за даним винаходом можуть одержувати за способами, які включають способи аналогічні до тих, що є відомими в хімічній галузі з рівня техніки, особливо в світлі опису, що міститься в даному документі.

40 Як застосовується в даному документі, термін моно-N- або ди-N,N-(C₁-C_x)алкіл... стосується (C₁-C_x)алкільного фрагменту, незалежно взятого, коли є в ди-N,N-(C₁-C_x)алкілі...(x стосується цілого числа).

45 Під галогеном мається на увазі хлор, бром, йод або флуор.

Під алкілом мається на увазі лінійний насичений вуглеводневий ланцюг або розгалужений насичений вуглеводневий ланцюг. Прикладами таких алкільних груп (приймаючи до уваги той факт, що вказана довжина охоплює конкретний приклад) є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, 50 втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, гексил, ізогексил, гептил та октил.

Під алкокси мається на увазі лінійний насичений алкільний ланцюг або розгалужений насичений алкільний ланцюг, зв'язаний через окси. Прикладами таких алкокси груп (приймаючи до уваги той факт, що вказана довжина охоплює конкретний приклад) є метокси, етокси, 55 пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, пентокси, ізопентокси, неопентокси, трет-пентокси, гексокси, ізогексокси, гептокси та октокси.

Натупні параграфи описують ілюстративне(і) кільце(я) для загальних описів кільця, які містяться в даному документі.

60 Ілюстративні п'яти-шести-членні ароматичні кільця, які необов'язково містять один-три гетероатоми, незалежно вибрані з оксигену, нітрогену та сульфуру, включають феніл, фурил,

тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл та піразиніл.

Ілюстративні шести-членні кільця включають 2H-піраніл, 4H-піраніл, піридиніл, піперидиніл, 1,2-діоксиніл, 1,3-діоксиніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, тіоморфолініл, піридазиніл, 5 піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, 1,3,5-триазиніл, 1,2,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, 1,3,5-тритіаніл, 4H-1,2-оксазиніл, 2H-1,3-оксазиніл, 6H-1,3-оксазиніл, 6H-1,2-оксазиніл, 1,4-оксазиніл, 2H-1,2-оксазиніл, 4H-1,4-оксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 1,4-оксазиніл, о-ізоксазиніл, п-ізоксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 1,2,6-оксатіазиніл, 1,4,2-оксадіазиніл та 1,3,5,2-оксадіазиніл.

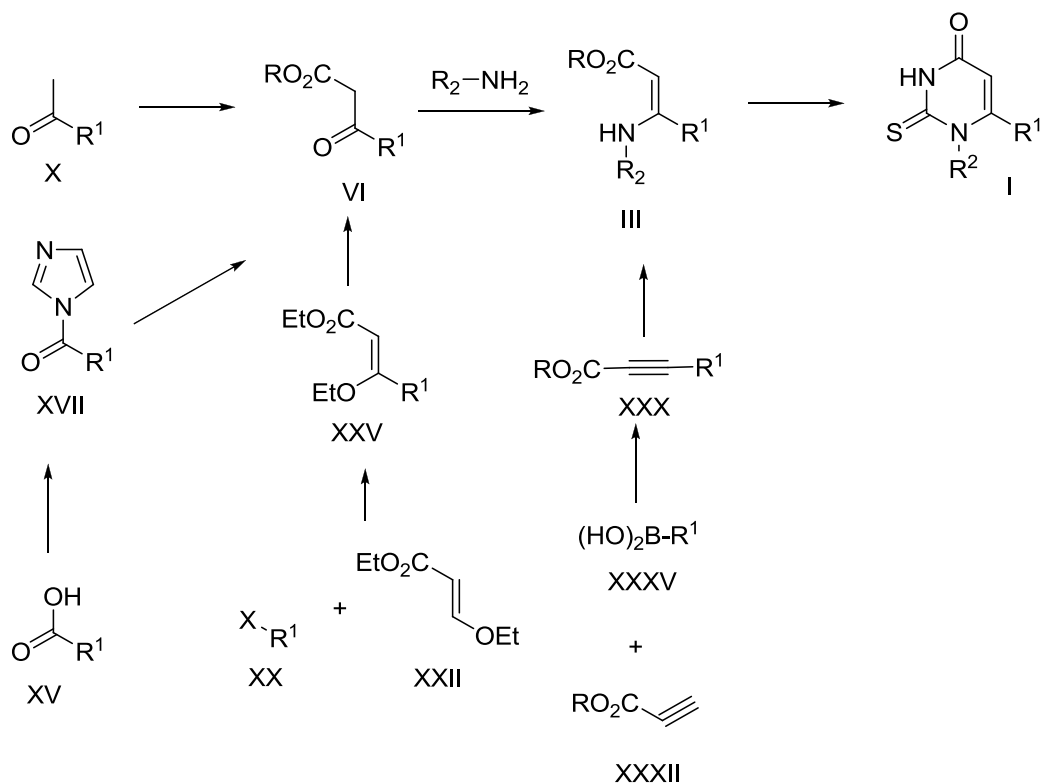
Ілюстративні біциклічні кільця, що містять два сконденсовані частково насичені, повністю 10 насичені або повністю ненасичені п'яти- або шести-членні кільця, незалежно взяті, які необов'язково містять один-три гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню, включають індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-ізоіндоліл, індолініл, циклопента(b)піридиніл, пірано(3,4-b)піроліл, бензофурил, ізобензофурил, бензо(b)тієніл, бензо(c)тієніл, 1H-індазоліл, індоксазиніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, 15 4H-хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, птеридиніл, інденіл, ізоінденіл, нафтил, тетралініл, декалініл, 2H-1-бензопіраніл, піrido(3,4-b)-піридиніл, піrido(3,2-b)-піридиніл, піrido(4,3-b)-піридиніл, 2H-1,3-бензоксазиніл, 2H-1,4-бензоксазиніл, 1H-2,3-бензоксазиніл, 4H-3,1-бензоксазиніл, 2H-1,2-бензоксазиніл та 4H-1,4-бензоксазиніл.

20 Певні способи виробництва сполук за даним винаходом передбачають, як наступні ознаки за винаходом, та є проілюстрованими наступними схемами реакції. Інші способи можуть бути описані в експериментальній частині. Конкретні схеми синтезу одержання сполук формули I або IA є представленими нижче.

Як перше зазначення в одержанні сполук формули I або IA, слід звернути увагу, що деякі зі 25 способів одержання, прийнятні для одержання сполук, описаних в даному документі, можуть вимагати захисту віддаленої функціональності (наприклад, первинного аміну, вторинного аміну, карбоксилу в попередниках формули I або IA). Необхідність такого захисту буде варіювати в залежності від природи віддаленої функціональності та умов способів одержання. Необхідність такого захисту легко визначається кваліфікованим фахівцем в даній галузі. Застосування таких 30 способів захисту/зняття захисту також знаходиться в межах можливостей кваліфікованого фахівця в даній галузі. Щодо загального опису захисних груп та їх застосування, дивись T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Наприклад, певні сполуки містять функціональності первинних амінів або карбонових кислот, які можуть перешкоджати реакціям в інших місцях молекули, якщо залишені 35 незахищеними. Відповідно, такі функціональності можуть бути захищеними за допомогою відповідної захисної групи, яка може бути видаленою на наступній стадії. Прийнятні захисні групи для захисту амінів та карбонової кислоти включають ті захисні групи, що зазвичай застосовують в пептидному синтезі (такі як N-трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл та 9-флуоренілметиленоксикарбоніл для амінів та нижчі алкіл або бензил естери для карбонових 40 кислот), які загалом не є хімічно реакційноздатними в описаних умовах реакції, та, як правило, можуть бути видаленими без хімічного змінення іншої функціональності в сполуці формули I або IA.

СХЕМА I



Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що існує різноманітність способів одержання тіоурацилів, включаючи конденсацію тіосечовини з різними карбонільними сполуками, або за реакцією урацилу з агентом для тілювання, таким як пентасульфід фосфору або реагент Левассона. В формуванні тіоурацилів за представленим винаходом є корисним розглянути спосіб конструювання з метою збільшення бажаних сполук через різноманітність можливих ізомерів за регіоспецифічним способом.

Сполуки тіоурацилу формули I або IA, де R¹ та R² є такими, як описано вище, можуть отримувати з енаміну формули III за реакцією циклізації. Енамін формули III циклізують до відповідного тіоурацилу формули I або IA, наприклад, за реакцією з ізотіоціанатом, таким як бензоїл, карбоксietил або, переважно, (триметилсиліл)ізотіоціанатом (TMSNCS). Реакція протікає за реакційних умов, таких як полярний апротонний розчинник (наприклад, метил тетрагідрофуран, тетрагідрофуран, діоксан, ізобутилнітрил або чистому ізотіоціанаті) при температурі від приблизно 20 °C до приблизно 150 °C, як правило, при приблизно 85 °C (використовуючи мікрохвильове або термічне нагрівання), протягом від приблизно трьох годин до приблизно сорока восьми годин.

Енамін формули III традиційно можуть одержувати з β-кетоестеру формули VI за реакцією з відповідним R²-NH₂ аміном (де R² є таким, як описано вище, або де реакційноздатна функціональність в R², така як первинний амін, є у відповідно захищеній формі, такий як О-трет-бутилкарбамат). Наприклад, кетоестер формули VI β- взаємодіє з R²-NH₂ аміном в присутності слабкої кислоти, такої як оцтова кислота в полярному розчиннику (наприклад, метанолі, етанолі, ізопропанолі, толуолі або в чистому аміні) при температурі від приблизно 20 °C до приблизно 120 °C, протягом від приблизно чотирьох годин до приблизно сорока восьми годин, як правило, при приблизно 80 °C протягом від приблизно 12 годин.

Як описано вище, β-кетоестер формули VI можуть отримувати, наприклад, з метилкетону формули X, карбонової кислоти формули XV, арилгалогеніду формули XX або інших вихідних речовин, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

β-кетоестер формули VI одержують з метилкетону формули X шляхом карбалкоксилування. Наприклад, метилкетон формули X взаємодіє з діалкілкарбонатом, переважно диметилкарбонатом, в присутності основного алкоксиду, такого як калію трет-бутоксид, в полярному розчиннику, такому як метил-трет-бутиловий етер або відповідний спирт для діалкілкарбонату, при температурі від приблизно 15 °C до приблизно 100 °C, як правило, при температурі навколишнього середовища, протягом від приблизно чотирьох годин до приблизно сорока восьми годин, як правило, дванадцять годин.

β-кетоестер формули VI також можуть одержувати, наприклад, з карбонової кислоти. Наприклад, β-кетоестер формули VI можуть отримувати з активованої карбонової кислоти. Кислота формули XV традиційно перетворюють у відповідний XVII ацилімідазол за реакцією з 1,1'-карбонілдімідазолом в полярному розчиннику, як правило, тетрагідрофурані при температурі від 0 °C до 100 °C, переважно при температурі навколишнього середовища, протягом від 1 години до двадцяти чотирьох годин, переважно три години. Розчин в результаті одержаного ацилімідазолу XVII в полярному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, перетворюють у відповідний β-кетоестер формули VI за реакцією з розчином зразку активованого ацетату, такого як єнолятацетатного естеру або, переважно, етилмагнію малонату в полярному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі від -80 °C до 100 °C, переважно, при температурі навколишнього середовища, протягом від однієї до сорока восьми годин, переважно дванадцяти годин, щоб одержати відповідний β-кетоестер формули VI.

Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що для одержання β-кетоестеру з кислоти можуть застосовувати інші різноманітні способи.

Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що β-кетоестери формули VI також можуть одержувати з естерів карбонових кислот формули XV, таких як метиловий, етиловий, ізопропіловий або трет-бутиловий, переважно ізопропіловий естер карбонової кислоти формули XV, за реакцією конденсації зі зразком активованого ацетату, такого як єнолят ацетатного естеру, переважно, єнолят ізопропілацетату, в полярному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан або толуол, переважно тетрагідрофуран, при температурі від -80 °C до 40 °C, переважно при температурі навколишнього середовища, протягом від однієї до двадцяти чотирьох годин, переважно дванадцять годин, щоб одержати відповідний β-кетоестер формули VI.

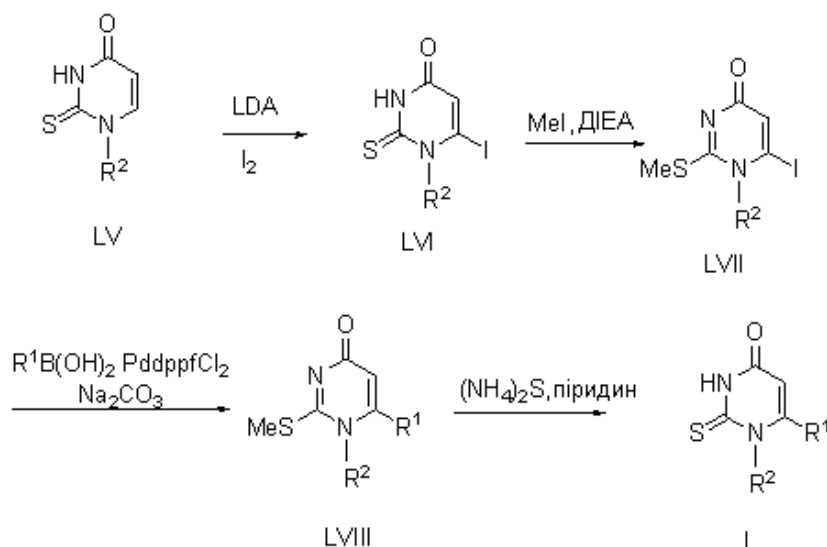
До того ж, кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що існує різноманітність способів для перетворення арилгалогеніду в β-кетоестер, включаючи наступні ілюстративні методики. Арилгалогенід формули XX (наприклад, арилбромід) кондексують шляхом паладій-опосередкованого сполучення з β-алкоксиакрилатом формули XXII, таким як етил 3-етоксіакрилат, застосовуючи паладієвий каталізатор, як правило, біс(три-трет-бутилфосфін) паладію (необов'язково з хлоридом літію), в присутності аміну, такого як N,N-дициклогексилметиламін в інертній атмосфері, такий як азот при температурі від приблизно 90 °C до приблизно 140 °C, як правило, при приблизно 110 °C, протягом від приблизно чотирьох годин до приблизно сорока восьми годин, як правило, 12 годин. Одержаний в результаті єнолетер XXV перетворюють у відповідний β-кетоестер формули VI шляхом обробки кислотою, такою як водна HCl в полярному розчиннику (наприклад, дихлорметані, метанолі, оцтовій кислоті) при температурі від приблизно 15 °C до приблизно 40 °C, як правило, при приблизно навколишнього середовища, протягом від приблизно тридцяти хвилин до приблизно шести годин.

Альтернативно, єнамін формули III можуть отримувати з пропіолату формули XXX, використовуючи наступну дво-стадійну реакцію.

Алкін формули XXXII сполучають з бороноювою кислотою формули XXXV, в якій R¹ є таким, як описано вище, одержуючи пропіолат формули XXX, застосовуючи сполучення опосередковане перехідним металом. Наприклад, відповідна R¹-боронова кислота в полярному апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, взаємодіє з карбонатом цезію, йодидом купруму, оксидом аргентуму (I) та трет-бутилпропіолатом при температурі від приблизно 60 °C до приблизно 100 °C, як правило, при приблизно 80 °C, протягом від приблизно 30 хвилин до приблизно шести годин.

Одержаний в результаті пропіолат формули XXX трансформують у відповідний єнамін формули III шляхом амінування відповідним R²-NH₂ аміном (де R² є таким, як визначено вище) в присутності слабкої кислоти, такої як оцтова кислота. Реакція протікає в полярному розчиннику, такому як етанол або ізопропанол, при температурі від приблизно 60 °C до приблизно 100 °C, як правило, при приблизно 80 °C, протягом від приблизно 24 годин до приблизно 72 годин.

СХЕМА II

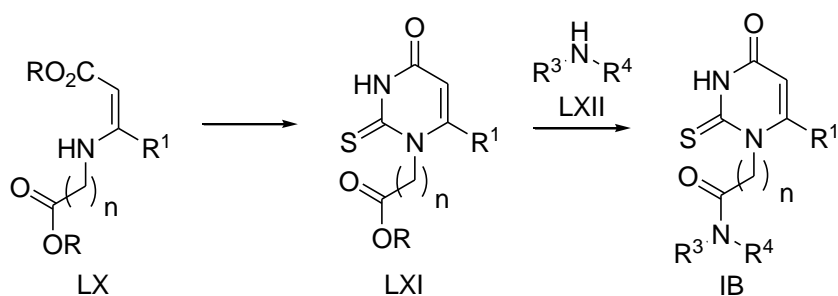


Тіоурацил формули I або IA також можуть одержувати з 6-галогентіоурацилу формули LVI, як показано на схемі II.

- 5 Тіокарбоніл галогентіоурацилу формули LVI захищають, наприклад, за реакцією з йодметан в присутності основи, такої як діізопропілетиламін в полярному розчиннику (наприклад, ацетонітрилі) при температурі від приблизно 15 °С до приблизно 40 °С, як правило, при температурі навколишнього середовища, протягом від приблизно восьми годин до приблизно двадцяти чотирьох годин. Одержаний в результаті галогенід формули LVII піддають
- 10 опосередкованому перехідним металом сполученню з відповідним зразком R¹-метал (де R¹ є таким, як визначено вище) шляхом, наприклад, реакції з [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) та R¹ боронової кислоти (де R¹ є таким, як описано вище) з 1,4-діоксаном та водним карбонатом натрію. Суміш нагрівають при температурі від приблизно 90 °С до приблизно 150 °С, як правило, піддаванням дії мікрохвильового
- 15 випромінювання при 120 °С протягом від приблизно п'ятнадцяти хвилин до приблизно однієї години. Одержана в результаті сполука формули LVIII піддають зняттю захисту за реакцією з нуклеофілом, як правило, за реакцією з сульфідом амонію в полярному розчиннику, такому як піридин, при температурі від приблизно 60 °С до приблизно 150 °С, як правило, за допомогою мікрохвильового випромінювання при 75 °С протягом від приблизно п'ятнадцяти хвилин до
- 20 приблизно однієї години, одержуючи тіоурацил формули I або IA.

Галогентіоурацили формули LVI можуть отримувати з відповідних тіоурацилів формули LV, шляхом, наприклад, двостадійного депротонування/літій-галоген-обміну на йод. Як правило, тіоурацил обробляють основою, такою як літій діізопропіламід, в полярному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі від приблизно -20 °С до приблизно -100 °С, як правило, -78 °С. Потім розчину дають нагрітися до температури від приблизно 0 °С до приблизно -25 °С, як правило, -10 °С, протягом від приблизно п'ятнадцяти хвилин до приблизно однієї години, одержуючи відповідну проміжну сполуку літію з наступним охолодженням до температури від приблизно -60 °С до приблизно -80 °С, як правило, -78 °С, після чого проміжна сполука літію взаємодіє з йодом у відповідному полярному апротонному розчиннику протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно сорока восьми годин, як правило, вісім годин.

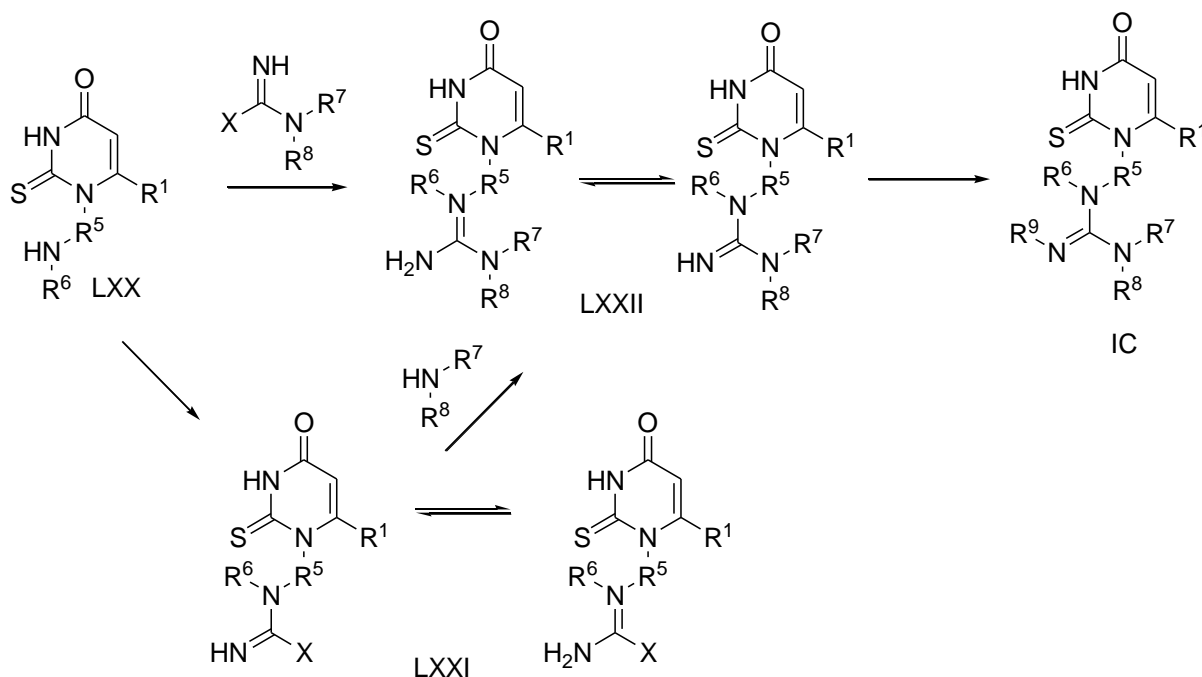
СХЕМА III



Сполуки тіоурацилу формули IB та LXI (де R^1 є описаним вище, та тоді як R^3 та R^4 не є конкретно визначеними вище, стосується замісників, які є загалом описаними вище) можуть отримувати з єнамінів формули LX, як показано на схемі III. Тіоурацили формули LXI, де R є алкільною групою, такою як метил, етил, ізопропіл або трет-бутил, переважно, метил або етил, можуть бути перетворені у відповідну карбонову кислоту, де $R=H$, використовуючи різноманітні способи, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, такі як кислотний або основний гідроліз, переважно, обробкою 5 еквівалентами гідоксиду натрію або літію, в полярному розчиннику, такому як вода, метанол, етанол, тетрагідрофуран, або суміші таких розчинників, переважно вода та етанол, при температурі від 0°C до приблизно 100°C , переважно при температурі навколишнього середовища, протягом періоду часу від однієї години до двадцяти чотирьох годин, переважно чотирьох годин. Одержана в результаті карбонова кислота формули LXI може бути перетворена в амід формули IB, застосовуючи реагенти амідного сполучення, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, такі як ангідрид пропанфосфонові кислоти (T3P) або (CDI), переважно, ангідрид пропанфосфонові кислоти, в присутності органічної основи, такої як піридин, триетиламін, імідазол або діізопропілетиламін, переважно діізопропілетиламін, в полярному розчиннику, такому як N,N'-диметилформамід, метиленхлорид або етилацетат, переважно метиленхлорид, при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника, переважно, при температурі навколишнього середовища, протягом періоду часу від 15 хвилин до сорока восьми годин, переважно, вісімнадцяти годин.

Сполуки тіоурацилу формули LXI можуть отримувати з єнамінів формули LX за реакцією з ізотіоціанатом, таким як N-бензоїл-, N-карбоксіетил- або переважно (триметилсиліл)ізотіоціанат (TMSNCS), необов'язково в присутності полярного апротонного розчинника, такого як, метилтетрагідрофуран, тетрагідрофуран, діоксан, ізобутилнітрil, н-бутилацетат, N,N'-диметилформамід, переважно, в чистому ізотіоціанаті при температурі від 20°C до 150°C , як правило, при приблизно 85°C , нагріваючи за допомогою мікрохвильового реактору або традиційним джерелом нагріву, протягом від 15 хвилин до сорока восьми годин, переважно, трьох годин.

CHEMA IV



Тіоурацили формули IC, LXXI та LXXII можуть отримувати з тіоурацилів формули LXX, як показано на схемі IV.

Тіоурацили формули IC (в яких R^1 є описаним вище, та тоді як R^3-R^9 не є конкретно визначеними вище, стосуються замісників, які є загалом описаними вище, та де, щонайменше, один з R^6-R^9 є зв'язаним з відповідним нітрогеном гуанідину через карбонільний фрагмент) можуть отримувати з тіоурацилів формули LXXII, які можуть існувати в різних таутомерних формах, таких як ті, що показані, шляхом реакції LXXII гуанідинів з ацилюючим реагентом,

відомим кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, таким як ацилхлорид або алкілхлорформіат в присутності водної основи, такої як карбонат натрію або бікарбонат натрію в полярному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі від 0 °C до температури кипіння розчинника, переважно, при температурі навколишнього середовища, одержуючи відповідний гуанідини формули IC. Альтернативно, реакція тіоурацилів LXXII з діалкілкарбонатом, в присутності основного алкоксиду, такого як етоксид натрію, в полярному розчиннику, такому як відповідний спирт для діалкілкарбонату, при температурі від 15 °C до приблизно 100 °C, переважно при 50 °C, протягом від чотирьох годин до сорока восьми годин, переважно, п'ятнадцяти годин, дає відповідні тіоурацили формули IC.

Тіоурацили формули LXXII можуть отримувати з відповідних тіоурацилів формули LXX за реакцією з R^7R^8NCN -місним гуанілюючим реагентом, таким як бензотриазол- R^7R^8N -метанімін, імідазол- R^7R^8N -метанімін, або піразол- R^7R^8N -метанімін в полярному апротонному розчиннику, переважно N,N' -диметилформаміді, в присутності основи, переважно діізопропілетиламіну, при температурі від 15 °C до 60 °C, переважно при температурі навколишнього середовища, протягом від чотирьох до семидесяти двох годин, переважно вісімнадцяти годин. Альтернативно, аміни формули LXX можуть бути перетворені в активований тіоурацил LXXI, в якому X є групою, що відщеплюється, такий як бензотриазол, імідазол, піразол, за реакцією з метаніміновим реагентом, таким як 1,1-ди(1H-бензотриазол-1-іл)метанімін, 1,1-ді(1H-імідазол-1-іл)метанімін або 1,1-ди(1H-піразол-1-іл)метанімін, в присутності основи, такої як діізопропіламін, в полярному апротонному розчиннику, такому як N,N' -диметилформамід, при температурі від 15 °C до 100 °C, переважно, при температурі навколишнього середовища, протягом від чотирьох годин до сорока восьми годин, переважно, вісімнадцяти годин. Одержані в результаті активовані тіоурацили формули LXXI потім можуть обробляти R^7R^8NH в присутності основи, такої як діізопропілетиламін, в полярному апротонному розчиннику, такому як N,N' -диметилформамід, при температурі від 20 °C до 120 °C, переважно, при 60 °C, протягом від однієї години до 24 годин, переважно, трьох годин, одержуючи гуанідинтіоурацили формули LXXII.

Вихідні речовини та реагенти для описаних вище сполук формули I або IA, крім того, є легко доступними або легко можуть бути синтезовані кваліфікованим фахівцем в даній галузі, застосовуючи традиційні способи органічного синтезу. Наприклад, багато зі сполук, використаних в даному документі, є такими, що стосуються або є похідними сполук, щодо яких існує велика наукова зацікавленість та комерційна необхідність, та відповідно багато таких сполук є комерційно доступними або про які доповідалось в літературі, або їх легко отримати з інших загальнодоступних речовин за способами, які є зазначеними в літературі.

Цис/транс ізомери можуть бути розділеними, використовуючи традиційні методики, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, наприклад, хроматографію та фракційну кристалізацію.

Суміші стереоізомерів можуть бути розділеними, використовуючи традиційні методики, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки [дивись, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994)].

Традиційні методики щодо одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з прийнятих оптично чистих попередників.

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) можуть піддавати взаємодії з прийнятною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука формули (I) містить кислотний або основний фрагмент, кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержана в результаті діастереомерна суміш може бути розділена хроматографією та/або фракційною кристалізацією, та один або обидва діастереоізомери перетворені у відповідний(і) чистий(і) енантіомер(и) за способами добре відомими кваліфікованому фахівцю.

Хіральні сполуки за винаходом (та їх хіральні попередники) можуть одержувати в енантіомерно-збагаченій формі, застосовуючи хроматографію, як правило, ВЕРХ, на смолі з асиметричною нерухомою фазою та з рухомою фазою, що містить вуглеводень, як правило, гептан або гексан, що містить від 0 до 50 % ізопропанолу, як правило, від 2 до 20 % та від 0 до 5 % алкіламіну, як правило, 0,1 % діетиламіну. Концентрація елюату дає збагачену суміш.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I або IA можуть отримувати, використовуючи один або більше з трьох проілюстрованих способів:

(i) шляхом взаємодії сполуки формули I або IA з бажаною кислотою або основою;

(ii) шляхом видалення кислотної або основної лабільної захисної групи з прийнятного попередника сполуки формули I або IA або шляхом розкриття кільця прийнятного циклічного попередника, наприклад, лактону або лактаму, застосовуючи бажану кислоту або основу; або

(iii) шляхом перетворення однієї солі сполуки формули I або IA в іншу за реакцією з відповідною кислотою або основою, або за допомогою прийнятої іонобмінної колонки.

Всі три реакції, як правило, виконують в розчині. Одержані в результаті солі можуть осаджати та збирати за допомогою фільтрації, або можуть знову одержувати шляхом випаровування розчинника. Ступінь іонізації в одержаній в результаті солі може варіювати від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Сполуки за даним винаходом також можуть застосовувати в кон'югації з іншими фармацевтичними агентами (наприклад, антиатеросклеротичними та антитромботичними агентами) для лікування захворювань/станів, описаних в даному документі.

КОМБІНОВАНІ ЗАСОБИ

Сполуки за представленим винаходом можуть вводити самостійно або в комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами. Під "введений в комбінації" або "комбінована терапія" мають на увазі, що сполуку за представленим винаходом та один або більше додаткових терапевтичних агентів вводять одночасно ссавцям, що лікують. При введенні в комбінації кожен компонент можуть вводити одночасно або послідовно в будь-якому порядку в різні моменти часу. Таким чином, кожен компонент можуть вводити окремо, але досить стисло в часі таким чином, щоб забезпечити бажаний терапевтичний ефект. Таким чином, способи попередження та лікування, описані в даному документі, включають застосування комбінованих засобів.

Комбіновані засоби вводять ссавцю в терапевтично ефективній кількості. Під "терапевтично ефективною кількістю" мають на увазі кількість сполуки за представленим винаходом, яка, при введенні самостійно або в комбінації з додатковим терапевтичним агентом ссавцю, є ефективною, щоб лікувати потрібне захворювання/стан, наприклад, серцево-судинний стан, такий як гострий коронарний синдром.

Додаткові терапевтичні агенти включають антикоагулянт або агенти інгібітори коагуляції, антитромбоцитарні або агенти інгібітори тромбоцитів, інгібітори тромбіну, тромболітичні або фібринолітичні агенти, антиаритмічні агенти, антигіпертензивні засоби, блокатори кальцієвого каналу (L-типу та T-типу), серцеві глікозиди, діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, агенти перенесення NO, такі як органонітрати, NO промотуючі агенти, такі як інгібітори фосфодіестерази, холестерин/ліпід знижуючі та препарати ліпідного профілю, антидіабетичні агенти, антидепресанти, протизапальні агенти (стероїдні та нестероїдні), антиостеопорозні агенти, гормонозамісні препарати, пероральні контрацептиви, агенти проти ожиріння, заспокійливі засоби, антипроліферативні агенти, протипухлинні агенти, агенти проти захворювань шлунка та шлунково-стравохідного рефлюксного захворювання, гормон росту та/або стимулятор секреції гормону росту, миметики щитовидної залози (включаючи антагоніст рецептору тироїдного гормону), протиінфекційні агенти, противірусні агенти, антибактеріальні агенти та протигрибкові агенти.

Агенти, що застосовують в ICU регулюванні, включають, наприклад, добутамін, допамін, епінефрин, нітрогліцерин, нітропрусид, тощо.

Комбіновані засоби прийнятні для лікування васкуліту включають, наприклад, азатіоприн, циклофосфамід, мофетилу мікофенолят, ритуксимаб, тощо.

В іншому втіленні, представлений винахід передбачає комбінацію, в якій другим агентом є, щонайменше, один агент, вибраний з інгібітору фактора Ха, антикоагулюючого агенту, антитромбоцитарного агенту, тромбін інгубуючого агенту, тромболітичного агенту та фібринолітичного агенту.

Ілюстративні інгібітори фактора Ха включають апіксабан та ривароксабан.

Приклади прийнятних антикоагулянтів для застосування в комбінації зі сполуками за представленим винаходом включають гепарини (наприклад, нефракціоновані та низькомолекулярні гепарини, такі як еноксапарин та далтепарин).

В другому переважному втіленні другим агентом є, щонайменше, один агент, вибраний з варфарину, нефракціонованого гепарину, низькомолекулярного гепарину, синтетичного пентасакхариду, гірудину, аргатробану, аспіріну, ібупрофену, напроксену, суліндаку, індометацину, мефенамату, дроксикаму, диклофенаку, сульфінпіразону, піроксикаму, тиклопідину, клопідогрелю, тирофібану, ептифібатида, абциксимабу, мелагатрану, дисульфатогірудину, тканинного активатора плазміногену, модифікованого тканинного активатора плазміногену, аністреплази, урокінази та стрептокінази.

Переважним другим агентом є, щонайменше, один антитромбоцитарний агент. Особливо переважними антитромбоцитарними агентами є аспірин та клопідогрель.

Термін антитромбоцитарні агенти (або агенти інгібітори тромбоцитів), як застосовується в даному документі, означає агенти, які інгібують функцію тромбоциту, наприклад, шляхом

інгібування агрегації, адгезії або грануляторного виділення тромбоцитів. Агенти включають, але не обмежуються цим, різні відомі нестероїдні протизапальні засоби (NSAID), такі як аспірин, ібупрофен, напроксен, суліндак, індометацин, мефенамат, дроксикам, диклофенак, сульфінпіразон, піроксикам та їх фармацевтично прийнятні солі або їх проліки. З NSAID, аспірин (ацетилсаліцилова кислота або ASA) та COX-2 інгібітори, такі як Целебрекс або піроксикам є переважними. Інші прийнятні агенти інгібітори тромбоцитів включають IIb/IIIa антагоністи (наприклад, тирофібан, ептифібатид та абциксимаб), антагоністи тромбоксан-A₂-рецептору (наприклад, іфетробан), інгібітори тромбоксан-A₂-синтетази, інгібітори PDE-III (наприклад, плетал, дипіридамола) та їх фармацевтично прийнятні солі або проліки.

Термін антитромбоцитарні агенти (або агенти інгібітори тромбоцитів), як застосовується в даному документі, також є такими, що включають антагоністи рецептору АДФ (аденозиндифосфат), переважно антагоністи пуринаргічних рецепторів P₂Y₁ та P₂Y₁₂, де ще більш переважним є до P₂Y₁₂. Переважні антагоністи рецептору P₂Y₁₂ включають тікагрелор, прасугрель, тиклопідин та клопідогрель, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі або проліки. Клопідогрель є ще більш переважним агентом. Тиклопідин та клопідогрель є також переважними сполуками, оскільки відомо, що вони м'яко діють на шлунково-кишковий тракт при застосуванні.

Термін інгібітори тромбіну (або антитромбінові агенти), як застосовується в даному документі, означають інгібітори серин-протеазного тромбіну. Шляхом інгібування тромбіну, різні тромбін-опосередковані процеси, такі як тромбін-опосередкована активація тромбоциту (яка є, наприклад, агрегацією тромбоцитів та/або гранулярним виділенням інгібітору активатору плазміногену 1 та/або серотоніну) та/або переривається утворення фібрину. Ряд інгібіторів тромбіну є відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, та вважається, що дані інгібітори застосовують в комбінації з представленими сполуками. Такі інгібітори включають, але не обмежуються цим, похідні бораргініну, борпептиди, гепарини, гірудин, аргатробан та мелагатран, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі та проліки. Похідні бораргініну та борпептид включають N-ацетильні та пептидні похідні боронової кислоти, такі як C-термінальні альфа-аміноборонової кислоти похідні лізину, орнітину, аргініну, гомоаргініну та їх відповідні ізотіоуронієві аналоги. Термін гірудин, як застосовується в даному документі, включає прийнятні похідні або аналоги гірудину, названі в даному документі як хірулоги, такі як дисульфатогірудин.

Термін тромболітики або фібринолітичні агенти (або тромболітики, або фібринолітики), як застосовується в даному документі, означають агенти, що лізують згустки крові (тромби). Такі агенти включають тканинний активатор плазміногену (природний або рекомбінантний) та його модифіковані форми, аністреплазу, урокіназу, стрептокіназу, тенектеплазу (TNK), ланотеплазу (nPA), інгібітори фактору VIIa, інгібітори PAI-1 (тобто, інактиватори інгібіторів тканинного активатору плазміногену), інгібітори альфа-2-антиплазміну та анізоільований активатор комплексу стрептокінази і плазміногену, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі або проліки. Термін аністреплаза, як застосовується в даному документі, стосується анізоільованого активатору комплексу стрептокінази і плазміногену, як описано, наприклад, в EP 028,489, розкриття якого, таким чином, є включеним в даний документ у вигляді посилання. Мають на увазі, що термін урокіназа, як застосовується в даному документі, означає урокіназу як з подвійним, так і з одинарним ланцюгом, останній також в даному документі називають як проурокіназу.

Приклади прийнятних протиаритмічних агентів включають: агенти класу I (такі як пропafenон); агенти класу II (такі як метопролол, атенолол, карвадіол та пропранолол); агенти класу III (такі як соталол, дофетилід, аміодарон, азимілід та ібутилід); агенти класу IV (такі як дитіазем та верапаміл); активатори K⁺ каналу, такі як I_{Ach} інгібітори, та I_{Kur} інгібітори (наприклад, сполуки, такі як ті, що є розкритими в WO01/40231).

Сполуки за представленим винаходом можуть застосовувати в комбінації з антигіпертензивними агентами, та така антигіпертензивна активність легко визначається кваліфікованим фахівцем в даній галузі відповідно до стандартних аналізів (наприклад, вимірювання артеріального тиску). Приклади прийнятних антигіпертензивних агентів включають: альфа адреноблокатори; бета адреноблокатори; блокатори кальцієвого каналу (наприклад, дилтіазем, верапаміл, ніфедипін та амлодипін); вазоділататори (наприклад, гідралазин), діуретики (наприклад, хлортіазид, гідрохлортіазид, флуметіазид, гідрофлуметіазид, бендрофлуметіазид, метилхлортіазид, трихлорметіазид, політіазид, бензтіазид, трикрінафен етакринової кислоти, хлорталідон, торсемід, фуросемід, музолімін, буметанід, триамтренин, амілорид, спіронолактон); інгібітори реніну; інгібітори ACE (наприклад, каптоприл, зофеноприл, фозиноприл, еналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, квінаприл, раміприл,

лізиноприл); антагоністи AT-1 рецептору (наприклад, лозартан, ірбесартан, валсартан); антагоністи ET рецептору (наприклад, сітаксентан, атрсентан та сполуки, розкриті в патенті США No. 5,612,359 та 6,043,265); подвійний антагоніст ET/All (наприклад, сполуки, розкриті в WO 00/01389); інгібітори нейтральної ендопептидази (NEP); vasopepsidase інгібітори вазопепсидази (подвійні інгібітори NEP-ACE) (наприклад, гемопатрілат та нітрати). Ілюстративним агентом проти стенокардії є івабрадин.

Приклади прийнятних блокаторів кальцієвого каналу (L-типу або T-типу) включають дилтіазем, верапаміл, ніфедипін та амлодипін та мібефрадил.

Приклади прийнятних серцевих глікозидів включають дігіталіс та убаїн.

В одному втіленні, сполуку формули I або IA можуть спільно вводити з одним або більше діуретиків. Приклади прийнятних діуретиків включають (a) петельні діуретики, такі як фуросемід (такий як LASIX™), торсемід (такий як DEMADEX™), беметанід (такий як BUMEX™), та етакринова кислота (така як EDECRIN™); (b) діуретики тіазидного типу, такі як хлортіазид (такий як DIURIL™, ESIDRIX™ або HYDRODIURIL™), гідрохлортіазид (такий як MICROZIDE™ або ORETIC™), бензтіазид, гідрофлуметіазид (такий як SALURON™), бендрофлуметіазид, метихлортіазид, політіазид, трихлорметіазид, та індапамід (такий як LOZOL™); (c) фталімідного типу діуретики, такі як хлорталідон (такий як HYGROTON™), та метолазон (такий як ZAROXOLYN™); (d) хіназолінового типу діуретики, такі як хінетазон; та (e) калійзберігаючі діуретики, такі як триамтерен (такий як DYRENIUM™), та амілорид (такий як MIDAMOR™ або MODURETIC™).

В іншому втіленні, сполуку формули I або IA можуть спільно вводити з петельними діуретиками. В ще іншому втіленні, петельний діуретик вибирають з фуросеміду або торсеміду. В ще іншому втіленні, одну або більше сполук формули I або IA можуть спільно вводити з фуросемідом. В ще іншому втіленні, одну або більше сполук формули I або IA можуть спільно вводити з торсемідом, який необов'язково може бути торсемідом контрольованої або модифікованої форми вивільнення.

В іншому втіленні, сполуку формули I або IA можуть спільно вводити з діуретиком тіазидного типу. В ще іншому втіленні, діуретик тіазидного типу вибирають з групи, що складається з хлортіазиду та гідрохлортіазиду. В ще іншому втіленні, одну або більше сполук формули I або IA можуть спільно вводити з хлортіазидом. В ще іншому втіленні, одну або більше сполук формули I або IA можуть спільно вводити з гідрохлортіазидом.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формули I або IA можуть спільно вводити з діуретиком фталімідного типу. В ще іншому втіленні, діуретиком фталімідного типу є хлорталідон. Приклади антагоністів мінералокортикоїдного рецептору прийнятної комбінації включають спіронолактон та еплеренон.

Приклади інгібіторів фосфодіестерази прийнятної комбінації включають: інгібітори PDE III (такі як цилостазол); та інгібітори PDE V (такі як силденафіл).

Сполуки за представленим винаходом можуть застосовувати в комбінації з агентами, модулюючими холестерин (включаючи холестерин-знижуючі агенти) такими як інгібітор ліпази, інгібітором HMG-CoA редуктази, інгібітором HMG-CoA синтази, інгібітором експресії гену HMG-CoA редуктази, інгібітором експресії гену HMG-CoA, інгібітором секреції MTP/Аро В, інгібітором CETP, інгібітором абсорбції жовчних кислот, інгібітором абсорбції холестерину, інгібітором синтезу холестерину, інгібітором сквален-синтетази, інгібітором сквален-епоксидази, інгібітором сквален-циклази, комбінованим інгібітором сквален-епоксидази/сквален-циклази, фібратом, ніацином, іон-обмінною смолою, антиоксидантом, інгібітором ACAT або речовина, що посилює екскрекцію жовчної кислоти або агентом, таким як міпомерсен.

Приклади прийнятних агентів, що знижують холестерин/ліпід, та препаратів ліпідного профілю включають: інгібітори HMG-CoA редуктази (наприклад, правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, флувастатин, NK-104 (також відомі як ітавастатин, або нісвастатин або нісбастатин) та ZD-4522 (також відомі як розувастатин, або атавастатин, або візастатин)); інгібітори сквален-синтетази; фібрати; речовини, що посилюють екскрекцію жовчної кислоти (такі як квестран); інгібітори ACAT; інгібітори MTP; інгібітори ліпооксигенази; інгібітори абсорбції холестерину; та протеїни інгібітори перенесення холестеринового естеру.

Протизапальні агенти також включають інгібітори sPLA2 та IpPLA2 (такі як дараплабід), інгібітори 5 LO (такі як атрелуетон) та антагоністи IL-1 і IL-1r (такі як канакінумаб).

Інші атеросклеротичні агенти включають агенти, які модулюють дію PCSK9.

Серцево-судинний ускладнення діабету типу 2 є пов'язаними з шкідливими рівнями МРО, відповідно, сполуки за представленим винаходом можуть застосовувати в комбінації з антидіабетичними агентами, особливо антидіабетичні агенти типу 2. Приклади прийнятних антидіабетичних агентів включають (наприклад, інсуліни, метформін, інгібітори DPPIV, GLP-1

агоністи, аналоги та міметики, інгібітори SGLT1 та SGLT2). Прийнятні антидіабетичні агенти включають інгібітор ацетил-CoA карбоксилазу- (ACC), такий як той, що описаний в WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 та WO2008065508, інгібітор діацилгліцерин О-ацилтрансферази 1 (DGAT-1), такий як той, що описаний в WO09016462 або WO2010086820, 5 AZD7687 або LCQ908, інгібітор діацилгліцерин О-ацилтрансферази 2 (DGAT-2), інгібітори моноацилгліцерин О-ацилтрансферази, інгібітор фосфодіестерази (PDE)-10, активатор АМРК, сульфонілсечовину (наприклад, ацетогексамід, хлорпропамід, діабінез, глібенкламід, гліпізид, глібурид, глімепірид, гліклазид, гліпентид, гліквідон, глізоламід, толазамід, та толбутамід), меглітинід, інгібітор α -амілази (наприклад, тендамістат, трестатин та AL-3688), інгібітор α -глюкозидгидролази (наприклад, акарбоза), інгібітор α -глюкозидази (наприклад, адипозин, 10 каміглібоз, еміглітат, міглітол, воглібоз, прадиміцин-Q та салбостатин), агоніст PPAR γ (наприклад, балаглітазон, ціглітазон, дарглітазон, енглітазон, ізаглітазон, піоглітазон та розиглітазон), агоніст PPAR α/γ (наприклад, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 та SB-219994), бігуанід (наприклад, метформін), модулятор глюкагон-подібного пептиду 1 (GLP-1) такий як агоніст (наприклад, ексендин-3 та ексендин-4), ліраглутид, 15 албіглутид, екзенатид (Byetta®), албіглутид, ліксісенатид, дулаглутид, семаглутид, NN-9924, TTP-054, інгібітор протеїнтирозинфосфатази-1B (PTP-1B) (наприклад, тродусквемін, екстракт хіртиозалу та сполуки, розкриті Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), інгібітор SIRT-1 (наприклад, ресвератрол, GSK2245840 або GSK184072), інгібітор 20 дипептидилпептидази IV (DPP-IV) (наприклад, ті, що в WO2005116014, ситагліптин, вілдагліптин, алогліптин, дутогліптин, лінагліптин та саксагліптин), стимулятор секреції інсуліну, інгібітор окиснення жирної кислоти, антагоніст A2, інгібітор c-jun амінотермінальної кінази (JNK), активатори глюкокінази (GKa), такі як ті, що описані в WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, 25 TAK-329, AZD5658 або GKM-001, інсулін, міметик інсуліну, інгібітор глікогенфосфорилази (наприклад, GSK1362885), агоніст рецептору VPAC2, інгібітори SGLT2, такі як ті, що описані в E.C. Chao et al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (July 2010), включаючи дапагліфлозин, канагліфлозин, емплагліфлозин, тофогліфлозин (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 та LX4211, а також ті, що описані в WO2010023594, модулятор рецептору глюкагону 30 такий як ті, що описані в Demong, D.E. et al. Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, модулятори GPR119, а саме агоністи, такі як ті, що описані в WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. et al. in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (наприклад, MBX-2982, GSK1292263, APD597 та PSN821), похідні або аналоги FGF21 такі як ті, що описані в Kharitonov, A. et al. et al., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364, модулятори рецептору TGR5 (також названі GPBAR1), особливо агоністи, 35 такі як ті, що описані в Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 та INT777, агоністи GPR40, такі як ті, що описані в Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, включаючи, але не обмежуючись цим, TAK-875, модулятори GPR120, особливо агоністи, активаторів рецептору нікотинової кислоти високої афінності (HM74A), та інгібітори SGLT1, такі як GSK1614235. Наступне перелічення представників 40 антидіабетичних агентів, які можуть поєднувати зі сполуками за представленим винаходом, можуть бути знайдені, наприклад, на сторінці 28, рядок 35 по сторінку 30, рядок 19 WO2011005611. Переважними антидіабетичними агентами є метформін та інгібітори DPP-IV (наприклад, ситагліптин, вілдагліптин, алогліптин, дутогліптин, лінагліптин та саксагліптин). Інші 45 протидіабетичні агенти могли б включати інгібітори або модулятори ферментів карнітинпальмітоїлтрансферази, інгібітори фруктозної 1,6-дифосфатази, інгібітори альдозної редуктази, інгібітори мінералокортикоїдного рецептору, інгібітори TORC2, інгібітори CCR2 та/або CCR5, інгібітори ізоформ PKC (наприклад, PKC α , PKC β , PKC γ), інгібітори синтетази жирних кислот, інгібітори серинпальмітоїлтрансферази, модулятори GPR81, GPR39, GPR43, 50 GPR41, GPR105, Kv1,3, ретинол-зв'язуючий протеїн 4, глюкокортикоїдний рецептор, соматостатинові рецептори (наприклад, SSTR1, SSTR2, SSTR3 та SSTR5), інгібітори або модулятори PDHK2 або PDHK4, інгібітори MAP4K4, модулятори IL1 родини, включаючи IL1бета, модулятори RXRальфа. Крім того, прийнятні протидіабетичні агенти включають механізми, перелічені Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51. 55

Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що сполуки за даним винаходом, крім того, можуть застосовувати в поєднанні з іншими серцево-судинними або церебрально-васкулярними лікуваннями, включаючи PCI, стентування, стенти з покриттям лікарським засобом, терапію зі стовбуровими клітинами та медичні пристрої, такі як імплантовані кардіостимулятори, дефібрилятори або серцеву ресинхронізуючу терапію.

Активність мієлопероксидази була продемонстрована в нейрозапальних станах, відповідно, сполуки за представленим винаходом можуть застосовувати в комбінації з нейрозапальними та нейродегенеративними агентами у ссавців.

Приклади додаткових нейрозапальних та нейродегенеративних агентів включають антидепресанти, антипсихотичні засоби, протибільові агенти, агенти проти Альцгеймера та заспокійливі засоби. Приклади конкретних класів антидепресантів, які можуть застосовувати в комбінації зі сполуками за винаходом включають інгібітори зворотного захоплення норепінефрину, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), антагоністи рецептору NK-1, інгібітори моноаміноксидази (MAOIs), оборотні інгібітори моноаміноксидази (RIMAs), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRIs), антагоністи фактору вивільнення кортикотропіну (CRF) та нетипові антидепресанти. Прийнятні інгібітори зворотного захоплення норепінефрину включають третинні аміні трициклічні антидепресанти та вторинні аміні трициклічні антидепресанти. Приклади прийнятних третинних аміні трициклічних антидепресантів та вторинних аміні трициклічних антидепресантів включають амітриптилін, кломіпрамін, доксерін, іміпрамін, триміпрамін, дотієпін, бутриптилін, нортриптилін, протриптилін, амоксапін, дезипрамін та мапротилін. Приклади прийнятних SSRIs включають флуоксетин, флувоксамін, пароксетин та сертралін. Приклади інгібіторів моноаміноксидази включають ізокарбоксазид, фенелзин та транілциклопрамін. Приклади прийнятних оборотних інгібіторів моноаміноксидази включають моклобемід. Приклади прийнятних SNRIs для застосування в представленому винаході включають венлафаксин. Приклади прийнятних нетипових антидепресантів включають бупропіон, літій, тразодон та вілоксазин. Приклади агентів проти Альцгеймера включають антагоністи нмDA рецептору, такі як мемантин; та інгібітори холінстерази, такі як донепезил та галантамін. Приклади прийнятних класів заспокійливих засобів, які можуть застосовувати в комбінації зі сполуками за винаходом включають бензодіазепіни, та агоністи рецептору серотоніну 1A (5-HT_{1A}), та антагоністи CRF. Прийнятні бензодіазепіни включають алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, хлоразепат, діазепам, лоразепам, оксазепам та празепам. Прийнятні агоністи рецептору 5-HT_{1A} включають буспирон та іпсапирон. Прийнятні антагоністи CRF включають веруцерфонт. Прийнятні нетипові антипсихотичні засоби включають паліперидон, зіпрасидон, рисперидон, арипіпразол, оланзапін та кветіапін. Прийнятні агоністи нікотинацетилхоліну включають CP-601927 та вареніклін. Протибільові агенти включають прегабалін, габапентин, клонідин, неостигмін, баклофен, мідазолам, кетамін та зіконотид.

Зокрема, за умови як однієї дозованої одиниці, існує можливість хімічної взаємодії між комбінованими активними інгредієнтами. З цієї причини, коли сполука формули I або IA та другий терапевтичний агент комбінують в одній дозованої одиниці, їх формулюють таким чином, що хоча активні інгредієнти є поєднаними в одній дозованої одиниці, фізичний контакт між активними інгредієнтами мінімізується (тобто знижується). Наприклад, один активний інгредієнт може бути покритий кишкоровозчинною оболонкою. За рахунок покриття кишкоровозчинною оболонкою одного з активних інгредієнтів, є можливим не тільки мінімізувати контакт між комбінованими активними інгредієнтами, але також, є можливим контролювати вивільнення одного з даних компонентів в шлунково-кишковий тракт таким чином, що один з даних компонентів не вивільнятиметься у шлунку, а вивільнятиметься в кишечнику. Один з активних інгредієнтів, крім того, може бути покритий матеріалом, який впливає на уповільнене вивільнення в подовж шлунково-кишкового тракту, та також служить для мінімізації фізичного контакту між комбінованими активними інгредієнтами. Більш того, компонент, що уповільнено вивільняється, може додатково бути покритий кишкоровозчинною оболонкою таким чином, що вивільнення даного компоненту відбувається тільки в кишечнику. Ще інший підхід слід включити до формуляції комбінованого продукту, в якому один компонент покривають стійким та/або кишкововивільняючим полімером, та інший компонент є також покритим полімером, таким як гідроксипропілметилцелюлоза з низьким ступенем в'язкості (HPMC) або іншими відповідними матеріалами, які є відомими в даній галузі з рівня техніки, для того, щоб додатково розділити активні компоненти. Полімерне покриття слугує для того, щоб утворити додатковий бар'єр для взаємодії з іншим компонентом.

Дані, а також інші способи мінімізації контакту між компонентами комбінованих продуктів за представленим винаходом, які або введені в одну дозовану форму, або введені в окремі форми, але тим самим способом, будуть очевидними кваліфікованому фахівцю в даній галузі, як тільки озброїться представленим розкриттям.

В лікуванні комбінованою терапією, обидві сполуки за даним винаходом та інші терапії лікарськими засобами вводять ссавцям (наприклад, людям, чоловічої або жіночої статі) традиційними способами.

Сполуки формули I або IA за даним винаходом, їх проліки та солі таких сполук та проліків є всі адаптованими до терапевтичного застосування як агентів, що інгібують мієлопероксидазу у ссавців, зокрема людей, та, таким чином, є корисними для лікування різних станів (наприклад, тих, які описані в даному документі), в яких така дія матиме результат.

Вважається, що мієлопероксидаза бере участь у патологічному окисленні протеїнів, ліпідів та нуклеїнових кислот, та сприяє дисфункціональному метаболізму холестерину, тканинному пошкодженню, та дисфункції органів, та може викликати або сприяти розвитку серцево-судинних захворювань та пов'язаних з цим несприятливих наслідків.

Захворювання/стани, які можуть піддаватися лікуванню у відповідності з представленим винаходом, включають, але не обмежуються цим, серцево-судинні розлади, діабет (наприклад, типу II) та діабетичні ускладнення, васкулярні стани, нейрозапальні стани, нейродегенеративні стани, біль, рак, сепсис, NASH (неалкогольний стеатогепатит), ураження легень та гіпертензію, ниркові захворювання, та синдроми васкуліт особливо ті, що пов'язані з ANCA (анти-нейтрофільними цитоплазматичними антитілами), тощо.

Приймаючи до уваги позитивну кореляцію між активацією мієлопероксидази та розвитком серцево-судинних та пов'язаних з ними захворювань/станів, сполуки формули I або IA за даним винаходом, їх проліки та солі таких сполук і проліків, у відповідності з їх фармакологічною дією, є корисними щодо попередження, затримки та/або послаблення симптомів атеросклерозу та пов'язаних з ним хворобливих станів. Вважається, що МРО демонструє проатерогенну біологічну активність під час розвитку серцево-судинного захворювання. Більш того, спостерігалось, що МРО-згенеровані окиснювачі знижують біодоступність нітроген оксиду, важливого вазоділататору. Крім того, показано, що МРО відіграє важливу роль у дестабілізації бляшки, викликаючи активацію металопротеїназ, що призводить до ослаблення волокнистої кришки бляшок та подальшої дестабілізації бляшки та відриву. Враховуючи дані широкомасштабні ефекти МРО, МРО, таким чином, бере участь у найрізноманітніших серцево-судинних захворюваннях.

Серцево-судинні стани включають, але не обмежуються цим, коронарну серцеву недостатність, гострий коронарний синдром, ішемічне захворювання серця, первинний або рецидивний інфаркт міокарду, вторинний інфаркт міокарду, без-ST сегментного підйому інфаркт міокарду, або з ST сегментним підйомом інфаркт міокарду, ішемічну раптову смерть, транзиторну ішемічну атаку, периферичне оклюзійне артеріальне захворювання, стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність (таку як застійну серцеву недостатність), діастолічну дисфункцію (таку як діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, діастолічну серцеву недостатність та порушення діастолічного наповнення), систолічну дисфункцію (таку як систолічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду), фібриляцію передсердя, аритмію (шлуночкову), ішемію, гіпертрофічну кардіоміопатію, раптову серцеву смерть, міокардіальний та васкулярний фіброз, порушену піддатливість судинної стінки, міокардіальні некротичні ураження, пошкодження судин, гіпертрофію лівого шлуночка, знижену фракцію викиду, ураження серця, гіпертрофію судинної стінки, потовщення ендотелію, фібриноїдний некроз коронарних артерій, несприятливу корекцію, інсульт, тощо. Крім того, включеними є венозний тромбоз, тромбоз глибоких вен, тромбофлебіт, артеріальна емболія, ішемічний артеріальний тромбоз, церебральний артеріальний тромбоз, церебральна емболія, ниркова емболія, легенева емболія, та тромбоз в результаті від (а) штучних клапанів або інших імплантатів, (b) постійних катетерів, (c) стентів, (d) штучного кровообігу, (e) гемодіалізу, або (f) інших процедур, в яких на кров впливає дія штучної поверхні, що сприяє тромбоутворенню. Слід зазначити, що тромбоз включає непрохідність (наприклад, після шунтування) та реокклюзію (наприклад, під час або після кризшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики).

Серцево-судинні ускладнення діабету типу 2 пов'язують зі шкідливими рівнями МРО, відповідно, сполуки за представленим винаходом можуть застосовувати для лікування діабету та діабетичних ускладнень, таких як макроваскулярні захворювання, гіперглікемія, метаболічний синдром, порушена толерантність до глюкози, гіперурикемія, глюкозурія, катаракта, діабетична невропатія, діабетична нефропатія, діабетична ретинопатія, ожиріння, дисліпідемія, гіпертонія, гіперінсулінемія та синдром резистентності до інсуліну.

Крім того, показано, що пов'язаними з активністю мієлопероксидази захворюваннями є нейрозапальні та нейродегенеративні стани. Тому, сполуки за представленим винаходом є, зокрема, показаними для застосування в лікуванні нейрозапальних та нейродегенеративних станів (тобто, розладів або захворювань) у ссавців, включаючи людей, таких як розсіяний склероз, мігрень; епілепсія; захворювання Альцгеймера; захворювання Паркінсона; травма головного мозку; інсульт; цереброваскулярні захворювання (включаючи артериосклероз головного мозку, церебральну амілоїдну ангіопатію, спадкову церебральну геморагію та

гіпоксію-ішемію головного мозку); когнітивні розлади (включаючи амнезію, сенильну деменцію, деменцію, пов'язану з ВІЛ, деменцію пов'язану з Альцгеймера, деменцію пов'язану з Хантінгтона, деменцію з тільцями Леві, васкулярну деменцію, деменцію пов'язану з лікарськими засобами, делирій та помірні когнітивні порушення); розумова відсталість (включаючи синдром Дауна та синдром фрагільної Х-хромосоми); розлади сну (включаючи гіперсомнію, розлад циркадального ритму сну, безсоння, парасомнію та позбавлення сну) та психічні розлади (такі як тривожність (включаючи гострий стресовий розлад, генералізований тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад та обсессивно-компульсивний розлад); симулятивний розлад (включаючи істеричне сутінкове потьмарення свідомості); розлади імпульсивного контролю (включаючи ігрова залежність та інтермітуючий експлозивний розлад); розлади настрою (включаючи біполярний I розлад, біполярний II розлад, манію, змішаний афективний стан, велику депресію, хронічну депресію, сезонну депресію, психотичну депресію та післяпологову депресію); психомоторний розлад; психотичні розлади (включаючи шизофренію, шизоафективний розлад, шизофреноподібний психоз та маревний розлад); залежність від лікарських засобів (включаючи наркотичну залежність, алкоголізм, амфетамінову залежність, кокаїнову залежність, нікотинову залежність та синдром відміни лікарського засобу); розлади харчової поведінки (включаючи анорексію, булімію, розлад компульсивного переїдання, гіперфагію та форму збоченого апетиту); та педіатричні психічні розлади (включаючи розлад дефіциту уваги, розлад дефіциту уваги/гіперактивності, розлад поведінки та аутизм) у ссавців, переважно людини, що включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або IA або її фармацевтично прийнятної солі.

Інші запальні захворювання або розлади, такі як астма, хронічне обструктивне легеневе захворювання, кістозний фіброз, ідіопатичний легеневий фіброз, гострий респіраторний дистрес-синдром, синусит, риніт, псоріаз, дерматит, увеїт, гінгівіт, атеросклероз, запальні захворювання кишечника, ураження клубочків нирок, фіброз печінки, сепсис, проктит, ревматоїдний артрит та запалення, пов'язане з реперфузійним пошкодженням, пошкодження спинного мозку та тканинні пошкодження/рубцювання/адгезію/відторгнення.

Термін "нефропатія, викликана контрастними агентами" включає нефропатію, індуковану контрастуванням, у відповідності з процедурами, які використовують візуалізуючі агенти, включаючи кардіохірургію, несерцеву хірургію та трансплантаційну хірургію. Нефропатія, викликана контрастними агентами, крім того, включає нефропатію, викликану застосуванням покращених візуалізуючих контрастуючих агентів у пацієнтів, включаючи осіб, що піддаються ризику первинного MI або вторинного MI.

Практична цінність сполук формули I або IA за винаходом, їх проліків та солей таких сполук та проліків як медичних агентів в лікуванні описаних вище захворювань/станів у ссавців (наприклад, людей, чоловічої або жіночої статі) демонструється за рахунок активності сполук за даним винаходом в традиційних *in vitro* та *in vivo* аналізах, описаних нижче. Аналізи *in vivo* (з відповідними модифікаціями в межах кваліфікації фахівця в даній галузі) можуть застосовувати для визначення активності інших агентів, а також сполук за даним винаходом. Такі аналізи також передбачають засоби, за допомогою яких активності сполук формули I або IA за даним винаходом, їх проліки та солі таких сполук та проліків (або інші агенти, описані в даному документі) можуть порівнюватися одна з одною та з активностями інших відомих сполук. Результати даних порівнянь є корисними для визначення рівнів дозування у ссавців, включаючи людей, для лікування таких захворювань.

Наступні протоколи, звичайно, можуть варіюватися кваліфікованим фахівцем в даній галузі.

Аналіз активності MPO Amplex Red.

Активність MPO пероксидаза вимірювали шляхом моніторингу утворення резоруфіну, який генерується при окисненні Amplex Red (10-ацетил-3,7-дигідроксифеноксазину) (Invitrogen, Carlsbad, CA) MPO (Gomes, Fernandes et al. 2005). Суміші аналізу (100 мкл загальний об'єм), що містять 50 mM NaPi pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 mM DTPA (діетилентриамінпентаоцтова кислота), 2 % ДМСО, 2 мкМ H₂O₂, 30 мкМ Amplex Red, та реакцію ініціювали додаванням 100 nM MPO (очищений від людських поліядерних лейкоцитів та куплений від Calbiochem/EMD Biosciences, Gibbstown, NJ). Всі аналізи виконували в 96-лунковому, з половинним об'ємом лунок, чорному, без прив'язки поверхні, полістирольному планшеті (Corning) та продукування резоруфіну (збудження 530 нм, випромінення 580 нм) моніторили кожні 20 секунд на мікропланшетному спектрофотометрі Spectramax M2 (Molecular Devices, Palo Alto, CA), оснащеному програмним забезпеченням Softmax Pro (Molecular Devices, Palo Alto, CA). Реакція для визначення швидкості реакції фону складається з усіх компонентів аналізу, та 4 мкл 500 од./мл бичачої каталази (Sigma) в 50 mM KPi pH 7,0. Фонову швидкість віднімали з кожної кривої ходу реакції. Всі дані

аналізували, використовуючи нелінійний регресійний аналіз в Microsoft Excel та Kaleidagraph (Synergy програмне забезпечення).

Для визначення ефективності інгібітору (k_{inact}/K_i) щодо МРО, перші 600 секунд кривих ходу реакції приведені у відповідність з рівнянням 1, де V_o є початковою швидкістю в RFU/сек та t є часом в секундах, щоб одержати константу швидкості першого порядку для ферментної інактивації (k_{obs}) при кожній концентрації інгібітору.

$$\text{Продукт} = \frac{V_o}{k_{obs}} [1 - \exp(-k_{obs}t)] \quad (1)$$

Рівняння 1 є варіантом стандартного рівняння для повільного інгібування зв'язування, де швидкість стаціонарного стану (V_s) встановлюють на нуль. Кожне значення k_{obs} було скорельоване для ауто-інактивації ферменту шляхом віднімання значення k_{obs} для неінгібованої реакції. Скориговані значення k_{obs} потім графічно представляли проти концентрації інгібітору ($[I]$) та відповідають рівнянню 2.

$$k_{obs} = \frac{k_{inact} [I]}{K_i + [I]} \quad (2)$$

де k_{inact} є максимальною швидкістю інактивації та K_i є концентрацією інгібітору, яка дає половину швидкості максимальної інактивації (Copeland 2005). Таблиця 1 та (1A) нижче передбачає активність інгібітору мієлопероксидази для прикладів нижче у відповідності з описаним вище аналізом.

Таблиця 1

МРО k_{inact}/K_i для прикладів

Приклад #	МРО k_{inact}/K_i (1/с на М)
1	11600
2	12500
3	29300
4	8790
5	1280
6	12900
7	10900
8	12100
9	15000
10	619
11	6880
12	5010
13	745
14	5310
15	5420
16	6510
17	4460
18	8280
19	1960
20	1330
21	4530
22	6340
23	991
24	7640
25	9210
26	3180
27	15800
28	13700
29	14900
30	5870
31	7680

32	2120
33	4520
34	13100
35	4110
36	5980
37	6460
38	5240
39	4520
40	6430
41	5000
42	6070
43	34600
44	3440
45	4000
46	1110
47	2340
48	6570
49	2230
50	2610
51	6180
52	33,4
53	3290
54	7070
55	7740
56	4770
57	13100
58	11700
59	8480
60	3470
61	3530
62	6930
63	12200
64	22500
65	7940
66	1580
67	7520
68	1160
69	4250
70	1590
71	3570
72	3580
73	9870
74	14400
75	2040
76	4190
77	6660
78	9730
79	1580
80	4130
81	24300
82	3390
83	3510
84	6630
85	10700
86	3960
87	15400
88	898
89	276

90	11600
91	9360
92	22100
93	5120
94	6930
95	15400
96	2200
97	6310
98	1870
99	2920
100	16100
101	4140
102	4200
103	41800
104	1210
105	27300
106	10500
107	1280
108	5800
109	914
110	864
111	10300
112	14900
113	25900
114	9770
115	4380
116	9920
117	11400
118	5500
119	25600
120	9720
121	15800
122	9310
123	3780
124	4610
125	10600
126	18200
127	5810
128	7680
129	18700
130	4830
131	14500
132	3840
133	15300
134	5350
135	6750
136	1920
137	701
138	4530
139	2890
140	10400
141	10500
142	4210
143	8110
144	6010
145	5080
146	8950
147	6500

148	6690
149	9770
150	8970
151	3740
152	4770
153	2200
154	1070
155	8090
156	16800
157	7320
158	1750
159	11400
160	7540
161	29600
162	8950
163	8090
164	14900
165	1280
166	8920
167	20300
168	8890
169	17800
170	4030
171	8590
172	2950
173	2910
174	10500
175	459
176	2160
177	5130
178	11100
179	2790
180	6960
181	7160
182	8200
183	4830
184	5970
185	9740
186	3930
187	5640
188	2180
189	2210
190	4090
191	14100
192	10800
193	458
194	2560
195	5350
196	5640
197	5650
198	8460
199	9080
200	4930
201	4350
202	8280
203	3450
204	3900
205	4900

206	7690
207	2400
208	3760
209	4360
210	968
211	6090
212	7590
213	4690
214	10700
215	1920
216	3260
217	3940
218	14100
219	1970
220	2420
221	6230
222	9820
223	3000
224	3280
225	5490
226	6280
227	745
228	615
229	5900
230	1740
231	1910
232	4520
233	2510
234	3060
235	2690
236	5740
237	2360
238	8740
239	1850
240	7070
241	7060
242	142
243	952
244	8970
245	1520
246	246
247	3060
248	3590
249	1050
250	7510
251	68
252	2480
253	12700
254	5630
255	3550
256	6520
257	3700
258	1460
259	4000
260	19700
261	2280
262	1730
263	4340

264	3620
265	3730
266	604
267	3840
268	6640
269	9510
270	20500
271	2010
272	3160
273	8180
274	22800
275	4730
276	6710
277	767
278	1560
279	386
280	430
281	1060
282	1180
283	2790
284	1470
285	1750
286	1500
287	2130
288	4230
289	1580
290	1890
291	2450
292	1070
293	1810
294	1910
295	793
296	1570
297	762
298	1080
299	2060
300	2460
301	3330
302	3630
303	5270
304	6290
305	6370
306	6740
307	14400
308	5340
309	3160
310	3110
311	2080
312	17100
313	973
314	429
315	1420
316	3060
317	7380
318	5240
319	7810
320	2390
321	2480

322	2800
323	10200
324	11300
325	1160
326	7480
327	1880
328	4370
329	963
330	5210
331	6330
332	3270
333	6100
334	6840
335	9820
336	589
337	13200
338	1280
339	10400
340	1450
341	14300
342	817
343	3570
344	8480
345	946
346	5890
347	378
348	1400

Таблиця 1А нижче передбачає активність інгібітору мієлопероксидази для прикладів нижче у відповідності з описаним вище аналізом.

Таблиця 1А

МРО k_{inact}/K_i для прикладів

Приклад #	МРО k_{inact}/K_i (1/с на М)
349	3630
350	8740
351	7870
352	6720
353	11000
354	1830
355	1540
356	2910
357	2940
358	1710
359	2660
360	2280
361	2060
362	2690
363	9680
364	6580
365	9290
366	13600
367	1340
368	3270
369	8040
370	9060

371	4570
372	6250
373	12800
374	4600
375	11300
376	7870
377	8770
378	5040
379	7370
380	4470
381	1970
382	2310
383	5230
384	2930
385	3530
386	4960
387	4720
388	8690
389	4910
390	6250
391	3480
392	5830
393	13600
394	4020
395	6980
396	10900
397	4050
398	4780
399	4860
400	2650
401	4060
402	4810
403	13300
404	6200
405	5970
406	4480
407	18700
408	9890
409	18000
410	3150
411	15000
412	3980
413	6560
414	1680
415	3910
416	4480
417	9280
418	11500
419	1200
420	5210
421	4950
422	4460
423	3290
424	6870
425	13400
426	4410
427	5360
428	5890

429	6620
430	9440
431	3440
432	1410
433	3490
434	4070
435	2420
436	3710
437	3400
438	7550
439	9200
440	3310
441	3260
442	12300
443	7330
444	17400
445	7350
446	14200
447	17200
448	6490
449	12000
450	7730
451	16000
452	11600
453	27800

Аналіз активності TPO Amplex Red.

- Активність TPO вимірювали, використовуючи той самий аналіз, що й для MPO з 2 мкМ H₂O₂, 30 мкМ Amplex Red та реакції ініціювали 1,3 мкг протеїну з мембран клітин HEK293, що експресують TPO людини. кДНК, що кодують 933 амінокислот повної довжини TPO людини, клонували в індукційному векторі експресії pcDNA5/frt/to (Invitrogen), стабільні 293 клони вибирали, застосовуючи 100 мкг/мл гігроміцину та 15 мкг/мл бластицидину в ДЕМ мас./10 % FBS. Коли клітини досягали 50-60 % суцільності, індукували експресію TPO в середовищі, що містить все вище зазначене плюс 10 мкг/мл доксицикліну та 5 мкг/мл геміну (Sigma). Мембрани виділяли з HEK293hTPO шляхом збирання клітин у PBS. Клітини осаджували при 1000 × g протягом 5 хвилин при 4 °C, знову суспендували в буфері для гомогенізації (1 мМ натрію бікарбонату, pH 7,4), що містить інгібітор протеази вільний від ЕДТО (Roche), та інкубували на кризі протягом 10 хвилин з наступною гомогенізацією Даунса (Dounce). Ядра та нелізовані клітини видаляли шляхом гранулювання при 1000 × g протягом 10 хвилин при 4 °C. Супернатант потім центрифугували при 25 000 × g протягом 20 хвилин при 4 °C. Пелету знову суспендували в буфері для гомогенізації та знову центрифугували при 25 000 × g протягом 20 хвилин при 4 °C. Кінцеву пелету знову суспендували в буфері для зберігання (50 мМ Tris, pH 7, 150 мМ NaCl), що містить інгібітори протеази як описано вище. Концентрацію мембран визначали, застосовуючи BCA протеїновий аналіз (Pierce). Активність TPO вимірювали, застосовуючи аналіз Amplex Red, як описано вище. Аліквоти робили, ґрунтуючись на відповідній активності та зберігали при -80 °C.

Значення IC₅₀ визначали шляхом графічного зображення початкових швидкостей (від перших 200 секунд кожної кривої ходу реакції) як відсоток інгібування по відношенню до неінгібованої (ДМСО) реакції як функція концентрації інгібітору. Дані відповідали рівнянню 3

$$y = \frac{100}{1 + (x/IC_{50})^z} \quad (3)$$

- де IC₅₀ є концентрацією інгібітору при 50 % інгібування та z є схилом кривої (нахил кривої в точці її перегину).

ПОСИЛАННЯ

Copeland, R. A. (2005). Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists. Hoboken, Wiley.

Gomes, A., E. Fernandes, et al. (2005). "Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species". *J Biochem Biophys Methods* 65(2-3): 45-80.

Аналіз цільної крові людини щодо необоротного інгібування МРО

Для вимірювання інгібування активності МРО в біологічній системі в представленому винаході, біоаналізи виконують з цільної крові людини, яку збирають у людей-добровольців, що не приймають лікарські засоби, в пробірки, оброблені гепарином (APP Pharmaceuticals, LLC, cat # NDC#63323-047-10, #4710). Кров розфасовували аліквотами по окремим пробіркам та обробляють різними концентраціями інгібітору МРО, або наповнювачем контролю та спів-обробляли з або без бактеріального ліпополісахариду (LPS, InVivogen, cat# tlrl-pelps), щоб стимулювати лейкоцити крові, одночасно генерувати H_2O_2 (потрібний МРО субстрат) та вивільняти з МРО. Після 4-годинного інкубування при кімнатній температурі фракцію плазми збирають після $2000 \times g$ центрифугування при $4^\circ C$.

Фракцію плазми розділяють на дві для аналізу загального МРО та активного МРО. Загальний вміст МРО визначають, застосовуючи стандартний сендвіч-типу ELISA (захоплення та виявлення антитіл: Cell Sciences, Cat# HP9048, та Cell Sciences, Cat# HM2164, клон 266-6K1) та розраховують по відношенню до стандартної кривої очищеної МРО (мієлопероксидаза, Calbiochem, cat# 475911), що одержують шляхом розбавлення в аутологічній донорській плазмі. Активність МРО шляхом захоплення загального МРО з плазми, застосовуючи стадію захоплення, як описано для способу ELISA. Після промивання незв'язаного з плазмою матеріалу, включаючи непрореагований інгібітор МРО, додають субстрати реакції МРО [H_2O_2 (2 мкМ), та Amplex Red (Invitrogen, Cat# A12222)], та визначають V_{max} перетворення Amplex Red субстрату в резорурфін, що каталізується МРО, шляхом вимірювання зростання флуоресценції (збудження 530 нм, випромінення 580 нм), застосовуючи флуоресцентний планшетний рідер в кінетичному аналізі. Активність МРО захопленого матеріалу порівнюють з тією, що отримали зі стандартної кривої очищеної МРО (мієлопероксидаза, Calbiochem, cat# 475911), яку одержували в аутологічній донорській плазмі. Відсоток "активної" мієлопероксидази для кожного зразка розраховують зі співвідношення активної мієлопероксидази в Amplex Red аналізі та загальної мієлопероксидази з ELISA для кожного зразка. Криву відповіді дози МРОї концентрації щодо активності МРО потім будують на графіку, щоб визначити значення IC_{50} .

Введення сполук за даним винаходом можуть здійснювати за будь-яким способом, який доставляє сполуку за даним винаходом системно та/або місцево. Дані способи включають пероральні шляхи, парентеральний, інтрадуоденальний шляхи, буккальний, інтраназальний, тощо. Як правило, сполуки за даним винаходом вводять перорально, але можуть застосовувати парентеральне введення (наприклад, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, підшкірне або інтрамедулярне), наприклад, коли пероральне введення не відповідає меті або коли пацієнт не в змозі проковтнути лікарський засіб.

Для введення пацієнтам-людям, пероральна добова доза сполук в даному документі може знаходитись в діапазоні від 1 мг до 5000 мг в залежності, звичайно, від способу та частоти введення, стану захворювання, та віку та стану пацієнта, тощо. Можуть застосовувати пероральну добову дозу, що знаходиться в діапазоні від 3 мг до 2000 мг. Додаткова пероральна добова доза знаходиться в діапазоні від 5 мг до 1000 мг. Для зручності, сполуки за представленим винаходом можуть вводити в одиничній дозованій формі. Якщо необхідно, то для підвищення загальної добової дози можуть застосовувати декілька доз на день в одиничній дозованій формі. Одинична дозована форма, наприклад, може бути таблеткою або капсулою, що містить приблизно 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 500 або 1000 мг сполуки за представленим винаходом. Загальну добову дозу можуть вводити однією або розділеними дозами, та дози можуть, за рішенням лікаря, випадати за межі типових діапазонів, наведених в даному документі.

Для введення пацієнтам-людям, інфузійна добова доза сполук в даному документі може знаходитись в діапазоні від 1 мг до 2000 мг в залежності, звичайно, від способу та частоти введення, стану захворювання, та віку, та стану пацієнта, тощо. Додаткова інфузійна добова доза знаходиться в діапазоні від 5 мг до 1000 мг. Загальну добову дозу можуть вводити однією або розділеними дозами, та дози можуть, за рішенням лікаря, випадати за межі типових діапазонів, наведених в даному документі.

Дані сполуки, крім того, можуть вводити тваринам, іншим ніж люди, наприклад, за показаннями, детально визначеними вище. Точно визначене дозування кожного активного інгредієнта буде варіювати в залежності від будь-якого числа факторів, включаючи, але не обмежуючись цим, тип тварини та тип захворювання, стан, який піддають лікуванню, вік тварини, та шлях(и) введення.

Дозування комбінації фармацевтичних агентів, які застосовують в поєднанні зі сполуками формули I або IA, застосовують та, що воно є ефективним для симптомів, що піддають лікуванню. Такі дозування можуть бути визначені, використовуючи стандартні аналізи, такі як ті, що зазначені вище та передбачені в даному документі. Комбіновані засоби можуть вводити

одночасно або послідовно в будь-якому порядку.

Дані дозування ґрунтуються на середньому суб'єкті людині, що має вагу від приблизно 60 кг до 70 кг. Лікар легко зможе визначити дози для суб'єкта, чия вага випадає за межі даного діапазону, такого як діти та люди літнього віку.

Схеми прийому лікарського засобу можуть регулювати для забезпечення оптимальної бажаної відповіді. Наприклад, одну разову дозу можуть вводити, декілька розділених доз можуть вводити протягом часу або доза може бути пропорційно знижена або збільшена, як зазначається через гостроту терапевтичної ситуації. Зокрема переважним є сформулювати парентеральні композиції в дозованій одиничній формі для простоти введення та однордності дозування. Дозована одинична форма, яка застосовується в даному документі, стосується фізично дискретних одиниць, прийнятих як стандартне дозування для суб'єктів ссавців, що піддають лікуванню; де кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активної сполуки, розраховану, щоб отримати бажаний терапевтичний ефект в поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм. Специфікація для дозованих одиничних форм за винаходом є продиктованою шляхом та безпосередньо в залежності від (а) унікальних характеристик хіміотерапевтичного агенту та конкретного терапевтичного або профілактичного ефекту, що досягається, та (b) обмежень властивих в даній галузі одержанню такої активної сполуки для лікування чутливості у суб'єктів.

Таким чином, кваліфікований фахівець у даній галузі зможе оцінити, ґрунтуючись на розкритті передбаченому в даному документі, що доза та режим дозування коригується у відповідності зі способами, добре відомими в терапевтичній галузі з рівня техніки. Тобто, максимально переносима доза може бути легко встановлена, та ефективна кількість, що передбачається, яка може виявляти терапевтичну корисну дію для пацієнта, також може бути визначена, оскільки можуть бути тимчасові потреби для введення кожного агенту, щоб забезпечити виявлену терапевтичну сприятливу дію на пацієнта. Відповідно, в той час як певна доза та режими введення є проілюстрованими в даному документі, дані приклади жодним чином не обмежують дозу та режим введення, які можуть передбачатися пацієнту на практиці за представленим винаходом.

Слід зазначити, що дозовані значення можуть варіювати в залежності від типу та тяжкості стану, що підлягає лікуванню, та можуть включати одиничні або багаторазові дози. Крім того, слід розуміти, що для будь-якого конкретного суб'єкта, конкретні режими дозування повинні бути скореговані протягом часу відповідно до індивідуальної потреби та професійної думки персони, що вводить або контролює введення композиції, та, що діапазони дозування, представлені в даному документі, є тільки ілюстративними та не призначені для обмеження обсягу або практичного застосування заявленої композиції. Наприклад, дози можуть регулювати, ґрунтуючись на фармакокінетичних або фармакодинамічних параметрах, які можуть включати клінічні ефекти, такі як токсичні дії, та/або лабораторні значення. Таким чином, представлений винахід охоплює збільшення дози у одного й того ж пацієнта, за визначенням кваліфікованого фахівця. Визначення відповідного дозування та режимів введення хіміотерапевтичного агента є добре відомими в даній галузі з рівня техніки, та слід розуміти, що охоплюються кваліфікованим фахівцем в даній галузі, тільки за умови викладень, розкритих в даному документі.

Представлений винахід, крім того, включає застосування сполуки формули I або IA для використання як лікарського засобу (такого як одинична дозована таблетка або одинична дозована капсула). В іншому втіленні, представлений винахід включає застосування сполуки формули I або IA для виробництва лікарського засобу (такого як одинична дозована таблетка або одинична дозована капсула), щоб лікувати один або більше станів раніше визначених в розділах вище, що стосуються обговорення способів лікування.

Фармацевтичну композицію за винаходом можуть отримувати, пакувати або продавати "in bulk", як одноразову одиничну дозу, або як множину одноразових одиничних доз. Як застосовується в даному документі, "одинична доза" є дискретною кількістю фармацевтичної композиції, що містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту. Кількість активного інгредієнту, як правило, дорівнює дозуванню активного інгредієнта, яке слід вводити суб'єкту, або зручній фракції такого дозування, такого як, наприклад, половина або одна третя від такого дозування.

Сполуки, описані в даному документі, можуть вводити як препарат, що містить фармацевтично ефективну кількість сполуки формули I або IA, в поєднанні з одним або більше

фармацевтично прийнятними ексципієнтами, включаючи носії, наповнювачі та розріджувачі. Термін "ексципієнт" в даному документі означає будь-яку речовину, яка сама по собі не є терапевтичним агентом, яку застосовують як розріджувач, допоміжну речовину або наповнювач для доставки терапевтичного агента суб'єкту або для додавання до фармацевтичної композиції, щоб покращити її технологічні властивості або властивості щодо зберігання, або щоб надати можливість або сприяти формуванню твердої дозованої форми, такої як таблетка, капсула, або розчин, або суспензія, прийнятні для перорального, парентерального, інтрадермального, підшкірного або місцевого застосування. Ексципієнти можуть включати, з метою ілюстрації, а не обмеження, розріджувачі, розпушувачі, зв'язуючі агенти, в'язучі речовини, зволожуючі агенти, полімери, змащуючі агенти, ковзкі речовини, стабілізатори, речовини, які додають для маскуванню або нейтралізування неприємного смаку або запаху, отдушки, барвники, ароматизуючі речовини та речовини, які додають для покращення зовнішнього вигляду композиції. Прийнятні ексципієнти включають (але не обмежуються цим) стеаринову кислоту, магнію стеарат, магнію оксид, натрієві та кальцієві солі фосфорної та сульфатної кислот, магнію карбонат, тальк, желатин, гуміарабік, натрію альгінат, пектин, декстрин, маніт, сорбіт, лактозу, цукрозу, крохмаль, желатин, целюлозні матеріали, такі як целюлозні естери алканових кислот та целюлозні алкільні естери, воски з низькою температурою плавлення, какао масло або порошок, полімери, такі як полівініл-піролідон, полівініловий спирт, та поліетиленгліколі, та інші фармацевтично прийнятні речовини. Приклади ексципієнтів та їх застосування можуть бути знайдені в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000). Вибір ексципієнта в значній мірі буде залежати від факторів, таких як конкретний спосіб введення, вплив ексципієнта на розчинність та стабільність, та природу дозованої форми.

Сполуки в даному документі можуть бути сформульованими для перорального, буккального, інтраназального, парентерального (наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного) або ректального введення або в формі, прийнятній для введення шляхом інгаляції. Сполуки за винаходом, крім того, можуть бути сформульованими для довготривалої доставки.

Способи одержання різних фармацевтичних композицій з певною кількістю активного інгредієнта є відомими, або будуть очевидними в світлі даного розкриття, кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Для прикладів способів одержання фармацевтичних композицій дивись Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000).

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу можуть містити 0,1-95 % сполуки() за даним винаходом, переважно 1-70 %. За будь-яких ускладнень, композиція, яку вводять, буде містити кількість сполуки() відповідно до винаходу в кількості, ефективній для лікування захворювання/стану у суб'єкта, якого лікують.

Оскільки представлений винахід має аспект, що стосується лікування захворювання/станів, описаних в даному документі, комбінацією активних інгредієнтів, які можуть вводити окремо, винахід також стосується комбінування окремих фармацевтичних композицій в форму набору. Набір включає дві окремі фармацевтичні композиції: сполуку формули I або IA, її проліки або сіль такої сполуки або проліків та другу сполуку, як описано вище. Набір включає засіб, що вміщує окремі композиції, такий як контейнер, розділений флакон або розділений пакет з фольги. Як правило, набір містить інструкції щодо введення окремих компонентів. Форма набору є особливо переважною, коли окремі компоненти переважно вводять в різних дозованих формах (наприклад, пероральній та парентеральній), вводять в різні інтервали часу дозування, або коли титрування окремих компонентів комбінації потрібно виконувати за допомогою лікаря.

Прикладом такого набору є так зване блістерне пакування. Блістерні пакування є добре відомими в пакувальній промисловості, та є такими, що широко застосовуються для пакування фармацевтичних одиничних дозованих форм (таблеток, капсул, тощо). Блістерні пакування, як правило, складаються з листа з відносно нееластичного матеріалу, покритого фольгою переважно прозорого пластичного матеріалу. Під час процесу пакування заглиблення формуються в пластичній фользі. Заглиблення має розмір та форму таблеток або капсул, які упаковують. Наступне, таблетки або капсули розміщують в заглибленнях та листок з відносно нееластичного матеріалу запаюють лицьовою стороною до пластичної фольги на лицьовій стороні фольги, яка є протилежною від напрямку, в якому є сформовані заглиблення. Як результат, таблетки або капсули герметично запаюють в заглибленнях між пластичною фольгою та листом. Переважно міцність листа є такою, що таблетки або капсули можуть бути вийняті з блістерного пакування шляхом прикладання вручну зусилля на заглиблення за допомогою чого відкриття утворюють в листі в місці прориву. Таблетку або капсулу потім можуть виймати через зазначене відкриття.

Бажаним може бути забезпечення набору пам'яткою, наприклад, в формі номерів наступних таблеток або капсул, за допомогою чого номера знаходяться у відповідності дню режиму

прийому, за яким таблетки або капсули, вказані таким чином, повинні бути проковтнуті. Іншим прикладом такої пам'ятки є календар, роздрукований на картці, наприклад, як показано далі "Перший тиждень, Понеділок, Вівторок, тощо.... Другий тиждень, Понеділок, Вівторок, ..." тощо. Інші варіації пам'яток будуть очевидними. "Добова доза" може бути одиничною таблеткою або капсулою, або декількома драже, або капсулами, які слід взяти на даний день. Крім того, добова доза сполуки формули I або IA може складатися з однієї таблетки або капсули, тоді як добова доза другої сполуки може складатися з декількох таблеток або капсул та навпаки. Пам'ятка повинна відображати це.

В іншому конкретному втіленні за винаходом, дозуючий пристрій, призначений для дозування добової дози по черзі одна за одною для того, щоб забезпечити їх намічене застосування. Переважно, дозуючий пристрій є пристроєм з пам'яткою для того, щоб надалі сприяти сумісності з режимом. прикладом такої пам'ятки є механічний лічильник, який показує кількість добових доз, що були роздані. Іншим прикладом такої пам'ятки є мікрочіп, що живиться від батарейки, пам'ять якого є сполученою з рідкокристалічним індикатором, або звуковим нагадувачем - сигналом, який, наприклад, виводить дані, що були взяті та/або запам'ятовані щодо останньої добової дози та, коли наступну дозу слід взяти.

Крім того, оскільки представлений винахід має аспект, що стосується лікування захворювань/станів, описаних в даному документі, з комбінацією активних інгредієнтів, які можуть вводити одночасно, винахід також стосується поєднання окремих фармацевтичних композицій в одну дозовану форму, таку як (але не обмежується цим) одна таблетка або капсула, двошарова або багатошарова таблетка або капсула, або за рахунок застосування сегрегованих компонентів або відділень з таблеткою або капсулою.

Активний інгредієнт можуть доставляти у вигляді розчину у водному або неводному наповнювачі, з або без додатковими розчинниками, співрозчинниками, ексципієнтами, або комплексоутворюючими агентами, вибраними з фармацевтично прийнятних розріджувачів, ексципієнтів, наповнювачів або носіїв.

Ілюстративний внутрішньовенний препарат одержують наступним чином:

Препарат: внутрішньовенний розчин

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт, розчинений в 5 % декстрозі для ін'єкцій, USP	150 мг
5 % декстроза для ін'єкцій, USP	1,0 мл

Розчин інгредієнтів, зазначених вище, вводять внутрішньовенно пацієнту зі швидкістю приблизно 1 мл на хвилину.

Активний інгредієнт можуть сформулювати як тверду дисперсію або як систему доставки лікарського засобу, що самоемульгується, (SEDDS) з фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Активний інгредієнт можуть сформулювати як таблетку або капсулу негайного вивільнення або модифікованого вивільнення. Альтернативно, активний інгредієнт може бути доставлений як активний інгредієнт самостійно в капсульній оболонці, без додаткових ексципієнтів.

ОСНОВНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИКИ

Всі хімічні речовини, реагенти та розчинники поставлялись з комерційних джерел, які є доступними, та застосовували без додаткової очистки. Спектроскопію протонного магнітного резонансу реєстрували, використовуючи 400 та 500 МГц Varian спектрометр. Хімічні зсуви виражають в частках на мільйон вздовж поля від тетраметилсилану. Форму піка зазначають наступним чином: с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; ш с, широкий синглет. Мас-спектрометрію (МС) виконували за рахунок хімічної іонізації при атмосферному тиску (APCI) або розсіювання електронів (ЕС) джерелами іонізації. Маси, що спостерігались (Мас. Спост.), представлені в таблицях відповідно до точних мас батьківської молекули плюс один, якщо не зазначене інше. Хроматографію на силікагелі виконували, головним чином, застосовуючи середнього тиску Biotage або ISCO системи, застосовуючи колонки, попередньо наповнені різними комерційними виробниками, включаючи Biotage та ISCO. Мікроаналізи виконували кількісні технології від Quantitative Technologies Inc. та становили в межах 0,4 % від розрахованих значень. Терміни "концентрували" та "випаровували" стосується видалення розчинника при зниженому тиску на ротарному випарнику з температурою бані менше, ніж 60 °С. Скорочення "хв." та "год." встановлене для "хвилин" та "годин", відповідно.

Порошкова рентгенівська дифракція

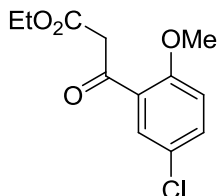
Порошковий дифракційний аналіз проводили, застосовуючи Bruker D8 дифрактометр, оснащений Си джерелом випромінювання, фіксована щілина (дивергенція = 1,0 мм, анти-

розсіювач = 0,6 мм, та приймач = 0,6 мм) та сцинтиляційний лічильниковий детектор. Дані збирали в Тета-Тета гоніометрі на довжині хвилі $\text{Cu K}\alpha_1=1,54056 \text{ \AA}$ від 3,0 до 40,0 градусів 2-Тета, застосовуючи крок розміром 0,040 градусів та проміжок часу 2,0секунди. Напряга та сила струму на рентгенівській трубці становили 40 кВ та 40 мА, відповідно. Зразки готували шляхом розташування в нікелевому диску (Gasser & Sons, Inc. Comtask, NY) та повертали під час збору даних. Дані збирали та аналізували, застосовуючи програмне забезпечення Bruker DIFFRAC Plus (Версія 2.6).

I. Бета-кетоестерний розділ

A. Частина карбонових кислот

Одержання 1

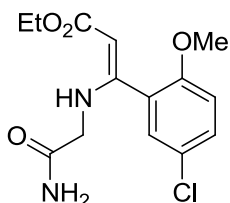


Етил 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-оксoproпаноат

В 3000 мл 3-горлу круглодонну колбу, продуту азотом, загрузали етоксид магнію (67,46 г, 589,51 ммоль) та ТГФ (1100 мл), та одержану в результаті суміш перемішували, в той час як додавали етилгідрогенмалонат (162,26 г, 1,18 моль; 145,00 мл, розбавлений в 100 мл ТГФ) та суміш нагрівали при 45 °С протягом 4 годин. В той же час, в 2000 мл 3-горлу круглодонну колбу, продуту азотом, загрузали 5-хлор-2-метоксибензойну кислоту (100 г, 536 ммоль) та ТГФ (600 мл). До даної суміші, що перемішується при кімнатній температурі, порціями додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (95,59 г, 589,5 ммоль), щоб уникнути надлишкового піноутворення. Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі другий розчин поступово додавали до першого розчину. Після додавання реакційну суміш нагрівали до 45 °С. Через 20 годин, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску перед додаванням етилацетату (1л), а потім 2 N HCl (500 мл). Після перемішування, шари розділяли та органічну фазу промивали послідовно 2 N HCl (500 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (500 мл) та водою (500 мл). Органічну фазу концентрували при зниженому тиску, залишок вносили в етилацетат (1000 мл) та концентрували знову, одержуючи названу сполуку (104,94 г).

МС (ЕС+) 257,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР показав продукт у вигляді 7,5:1 кето:енольної суміші. Для кето-таутомеру: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,85 (д, $J=2,93$ Гц, 1 H) 7,45 (дд, $J=8,90$, 2,81 Гц, 1 H) 6,92 (д, $J=8,78$ Гц, 1 H) 4,18 (кв, $J=7,16$ Гц, 2 H) 3,95 (с, 2 H) 3,90 (с, 3 H) 1,24 (т, $J=7,07$ Гц, 3 H).

Одержання 2

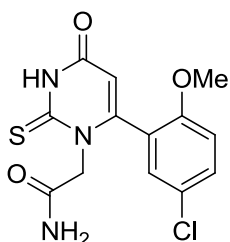


(Z)-Етил 3-((2-аміно-2-оксоетил)аміно)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)акрилат

В 5-л реакційну ємність загрузали метанол (3,3 л), метоксид натрію (102,4 г, 1,8 моль), та гліцинамід гідрохлорид (202 г, 1,8 моль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 1 години, після чого охолоджували до 50 °С та додавали оцтову кислоту (514,25 ммоль, 30,88 г, 29,47 мл) та етил 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-оксoproпаноат (300 г, 1,03 моль). Після нагрівання до температури кипіння протягом 16 годин, реакційну суміш перемішували, в той же час її охолоджували до 10 °С. Через 30 хв. одержану в результаті тверду речовину збирали вакуумною фільтрацією, протягуючи до суха, щоб утворився корж, який сушили у вакуумній шафі (20 мм Hg, 65 °С) протягом 14 годин, одержуючи названу сполуку (339,4 г).

МС (ЕС+) 313,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 8,80 (т, $J=5,00$ Гц, 1 H) 7,47 (дд, $J=8,90$, 2,81 Гц, 1 H) 7,27 (ш с, 1 H) 7,22 (д, $J=2,68$ Гц, 1 H) 7,14 (д, $J=8,78$ Гц, 1 H) 7,09 (ш с, 1 H) 4,30 (с, 1 H) 4,03 (кв, $J=7,07$ Гц, 2 H) 3,80 (с, 3 H) 3,56 (ш с, 1 H) 3,45 (ш с, 1 H) 1,18 (т, $J=7,07$ Гц, 3 H).

Приклад 1

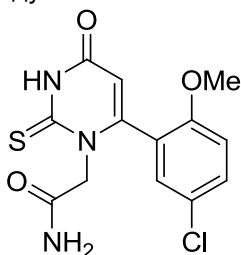


2-(6-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)ацетамід

В реакційну ємність, оснащену ефективною мішалкою загрузали (Z)-етил 3-((2-аміно-2-оксоетил)аміно)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)акрилат (15 г, 50,2 ммоль), бутилацетат (150 мл) та триметилсилілізотіоціанат (160,7 ммоль, 21,1 г, 22,7 мл), та суміш нагрівали до температури кипіння. Через 15 годин, суміш охолоджували до 30 °С та обробляли 1 N водним гідроксидом натрію (112,5 мл, 112,5 ммоль). Через 30 хв., органічний шар відокремлювали та екстрагували іншою порцією 1 N гідроксиду натрію (37,5 мл, 37,5 ммоль). Об'єднані водні фази екстрагували двічі дихлорметаном (2 × 45 мл), фільтрували та обробляли 6N HCl до досягнення pH 2,5. Після перемішування протягом 1 години, одержану в результаті тверду речовину виділяли вакуумною фільтрацією, знову суспендували в 100 мл розчину 1:1 метанол-вода, нагрівали з перемішуванням при 50 °С протягом 2 годин, та охолоджували до кімнатної температури, після чого тверду речовину збирали вакуумною фільтрацією, протягуючи до суха, та сушили у вакуумній шафі (20 мм Hg, 50 °С) протягом 12 годин, одержуючи 8,7 г бажаного продукту у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору.

МС (ЕС+) 326,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 12,85 (с, 1 H) 7,57 (дд, J=9,03, 2,68 Гц, 1 H) 7,33 (с, 1 H) 7,17-7,23 (м, 2 H) 7,10 (с, 1 H) 5,89 (д, J=1,71 Гц, 1 H) 5,41 (ш с, 1 H) 3,89 (ш с, 1 H) 3,84 (с, 3 H).

Альтернативне одержання з прикладу 1

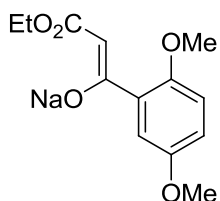


2-(6-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл) ацетамід

Рідку суспензію (Z)-етил 3-((2-аміно-2-оксоетил)аміно)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл) акрилату (20 г, 63 ммоль) в суміші бутилацетату (140 мл) та ДМФ (38 мл) обробляли триметилсилілізотіоціанатом (16,8 г, 125 ммоль), та суміш нагрівали при 115-120 °С протягом 5-6 годин. Суміш охолоджували до 0-5 °С, додавали бутилацетат (100 мл), та суміш перемішували протягом 8 годин. Тверду речовину, що утворилась, фільтрували, та відфільтрований корж промивали бутил ацетатом (2 × 100 мл). Тверду речовину сушили у вакуумній шафі при 50 °С протягом 12 годин, одержуючи тверду речовину жовто-коричневого кольору. Тверду речовину розчиняли в суміші 5:1 ДМФ та води при кімнатній температурі, та додаткову воду повільно додавали до кристалізації речовини. Рідку суспензію охолоджували до 10 °С та перемішували протягом 8 годин, з наступною фільтрацією та промиванням водою. Відфільтрований корж сушили у вакуумній шафі при 50 °С протягом 8 годин. Тверду речовину розчиняли в суміші 1:1 метанолу та води, та рідку суспензію нагрівали до 50 °С та витримували при даній температурі протягом 2 годин. Після охолодження до 10 °С протягом понад 30 хвилин, рідку суспензію витримували при даній температурі протягом 1 години, фільтрували та промивали водою та сушили у вакуумній шафі при 50 °С протягом 8 годин, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини.

МС (ЕС+) 326,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 12,85 (с, 1 H) 7,57 (дд, J=9,03, 2,68 Гц, 1 H) 7,33 (с, 1 H) 7,17-7,23 (м, 2 H) 7,10 (с, 1 H) 5,89 (д, J=1,71 Гц, 1 H) 5,41 (ш с, 1 H) 3,89 (ш с, 1 H) 3,84 (с, 3 H).

Одержання 3

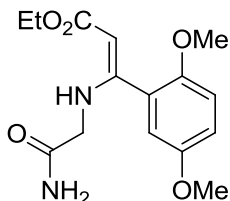


Натрію 1-(2,5-диметоксифеніл)-3-етоксі-3-оксипроп-1-ен-1-олат

В 20-л реакційну ємність загрузжали етоксид магнію (3,61 моль; 413,52 г) та ТГФ (6,6 л), та одержану в результаті суміш перемішували, в той же час додавали етилгідрогенмалонат (7,23 моль; 888,89мл; 994,67 г; розбавлений в 20 мл ТГФ), та суміш нагрівали при 45 °С протягом 4 годин. В той же час, в 20 л реактор загрузжали 2,5-диметоксибензойну кислоту (3,29 моль; 600,00 г) та ТГФ (3,6 л). До даної суміші, що перемішувалась, при кімнатній температурі порціями додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (3,61 моль; 585,98 г), щоб уникнути надлишкового піноутворення. Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі другий розчин поступово додавали до першого розчину. Після додавання реакційну суміш нагрівали до 45 °С. Через 20 годин, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску перед додаванням етилацетату (6 л), а потім 2 N HCl (3 л). Після перемішування, шари розділяли та органічну фазу промивали послідовно 2 N HCl (3 л), насиченим розчином бікарбонату натрію (3 л) та водою (3 л). Органічну фазу концентрували при зниженому тиску, залишок вносили в етилацетат (6 л) та знову концентрували, одержуючи олію, яку переносили в 20 л реакційну ємність з 5 л етилацетату та обробляли метоксидом натрію (3,45 моль; 793,00 мл 4,35 M розчину в метанолі). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, додавали додаткові 6 л етилацетату, та тверду речовину збирали вакуумною фільтрацією та сушили протягом ночі у вакуумній шафі при 40 °С, одержуючи 661 грам названого продукту.

МС (ЕС+) 253,1[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6,92 (д, J=3,0 Гц, 1 H) 6,84 (д, J=8,8 Гц, 1 H) 6,73 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1 H) 4,67 (с, 1 H) 3,88 (кв, J=7,0 Гц, 2 H) 3,67 (с, 6 H) 1,12 (т, J=7,0 Гц, 3 H).

Одержання 4

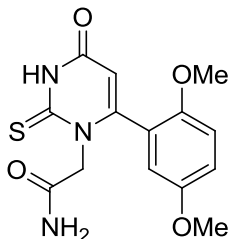


(Z)-Етил 3-((2-аміно-2-оксоетил)аміно)-3-(2,5-диметоксифеніл)акрилат

В 5-л реакційну ємність загрузжали метанол (3,3 л), метоксид натрію (102,4 г, 1,8 моль) та гліцинамід гідрохлорид (202 г, 1,8 моль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 1 години, після чого охолоджували до 50 °С та додавали оцтову кислоту (514,25 ммоль, 30,88 г, 29,47 мл) та етил 3-(2,5-диметоксифеніл)-3-оксипропаноат (300 г, 1,03 моль). Після нагрівання при температурі кипіння протягом 16 годин, реакційну суміш перемішували, в той же час її охолоджували до 10 °С. Через 30 хв. одержану в результаті тверду речовину збирали вакуумною фільтрацією, протягуючи до суха, щоб утворився корж, який сушили у вакуумній шафі (20 мм Hg, 65 °С) протягом 14 годин, одержуючи названу сполуку (339,4 г).

МС (ЕС+) 309,1[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,84 (т, J=4,7 Гц, 1 H) 7,36 (с, 1 H) 7,09 (с, 1 H) 7,02 (д, J=8,9 Гц, 1 H) 6,97 (дд, J=8,9, 2,8 Гц, 1 H) 6,74 (д, J=2,8 Гц, 1 H) 4,31 (с, 1 H) 4,03 (кв, J=7,1 Гц, 2 H) 3,74 (с, 6 H) 3,58 (ш с, 1 H) 3,47 (ш с, 1 H) 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3 H).

Приклад 2



2-(6-(2,5-Диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетамід

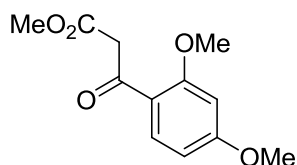
В 5-л реакційну ємність, оснащену ефективною мішалкою, загрузжали (Z)-етил 3-((2-аміно-2-оксоетил)аміно)-3-(2,5-диметоксифеніл)акрилат (1,30 моль; 400,00 г), бутилацетат (3,4 л) та триметилсилілізотіоціанат (4,15 моль; 585,67 мл; 544,96 г), та суміш нагрівали до температури

кипіння. Через 16 годин, суміш охолоджували до 40 °С та обробляли 2 N водним гідроксидом натрію (1,95 л). Органічний шар відокремлювали та екстрагували іншою порцією 2 N гідроксиду натрію (0,325 л). Об'єднані водні фази фільтрували, екстрагували двічі дихлорметаном (2 × 1,6 л), та повільно додавали до 3N водного розчину HCl (1,3 л), який добре перемішували при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 30 хв., одержану в результаті тверду речовину виділяли вакуумною фільтрацією, промиваючи водою, та протягували осушуючи, отримуючи вологий від води корж (640 г). Корж розчиняли в диметилформаміді (2,4 л) при 90 °С та перемішували, в той же час до розчину повільно додавали воду (2 л). Суміш поступово охолоджували до кімнатної температури та одержану в результаті тверду речовину виділяли вакуумною фільтрацією, промиваючи водою та протягуючи до суха, одержуючи 245 г твердої речовини. Дану тверду речовину потім суспендували в 1,25 л метанолу та перемішували, в той же час додавали 1,25 л води. Суміш нагрівали з перемішуванням при 50 °С протягом 2 годин, та потім охолоджували до 10 °С протягом 2 годин, після чого збирали тверду речовину вакуумною фільтрацією, протягуючи до суха, після чого сушили у вакуумній шафі (20 мм Hg, 60 С), одержуючи бажаний продукт.

МС (ЕС+) 322,2[M+1]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 12,80 (с, 1 H) 7,32 (ш с, 1 H) 7,06-7,11 (м, 2 H) 7,06 (ш с, 1 H) 6,74-6,77 (м, 1 H) 5,82 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 5,37 (ш с, 1 H) 3,88 (ш с, 1 H) 3,78 (с, 3 H) 3,70 (с, 3 H).

В. Метилкетону частина

Одержання 5

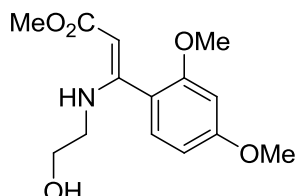


Метил 3-(2,4-диметоксифеніл)-3-оксoproпаноат

В тригорлу круглодонну колбу, оснащену механічною мішалкою, в атмосфері N₂ додавали трет-бутоксид калію (1M в ТГФ, 108,77 мл, 108,77 ммоль), з наступним додаванням по краплям розчину 2,4-диметоксіяцетофенону (10,00 г, 54,38 ммоль) та диметилкарбонату (13,93 мл, 163,15 ммоль) в метил-трет-бутиловому етері (50 мл) за допомогою крапельної воронки протягом понад 1,5 години. Під час додавання, реакційна суміш повертала від початкової мутної жовтої суміш до густої червоно-оранжевої глинистої суспензії. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Водний розчин лимонної кислоти (0,5 N, 110,95 мл, 54,39 ммоль) додавали за допомогою крапельної воронки щоб гасити реакцію. Під час гасіння спостерігали екзотерму, та тверді речовини розчинялися, одержуючи оранжеву суміш. Шари розділяли, та водний шар екстрагували метил-трет-бутиловим етером (2 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували до низького об'єму. Гептан (50 мл) додавали, та осаджувалась коричнева тверда речовина. Одержану в результаті суспензію перемішували в атмосфері N₂ протягом ночі при кімнатній температурі. Тверду речовину фільтрували та сушили в атмосфері N₂, одержуючи названу сполуку (11,05 г, 85 %вихід) у вигляді порошку бежевого кольору.

МС (ЕС+) 239,1 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (д, J=8,78 Гц, 1 H) 6,57 (дд, J=8,78, 2,20 Гц, 1 H) 6,45 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 3,94 (с, 2 H) 3,88 (с, 3 H) 3,87 (с, 3 H) 3,73 (с, 3 H).

Одержання 6

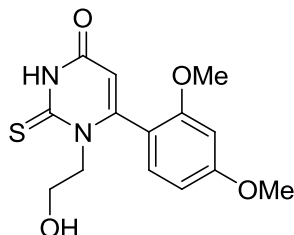


(Z)-Метил 3-(2,4-диметоксифеніл)-3-((2-гідроксіетил)аміно)акрилат

До суміші метил 3-(2,4-диметоксифеніл)-3-оксoproпаноату (3,50 г, 14,69 ммоль) та оцтової кислоти (0,17 мл, 2,94 ммоль) в i-PrOH (70 мл) додавали етаноламін (0,88 мл, 14,69 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 83 °С. Додатковий етаноламін (0,88 мл, 14,69 ммоль) додавали до реакційної суміші через дві, чотири та шість годин. Після перемішування при 80 °С протягом 48 годин, реакційну суміш охолоджували та концентрували при зниженому тиску, після чого залишок суспендували в рівних частинах насиченого розчину натрію бікарбонату та води в ітмосфері N₂. Після перемішування протягом ночі, тверду речовину збирали вакуумною фільтрацією та сушили у вакуумній шафі при 30 °С протягом ночі, одержуючи названу сполуку (2,72 г, 63 %) у вигляді порошку бежевого кольору.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,77 (т, $J=5,37$ Гц, 1 Н) 7,13 (д, $J=8,29$ Гц, 1 Н) 6,47-6,52 (м, 2Н) 4,53 (с, 1 Н) 3,84 (с, 3 Н) 3,82 (с, 3 Н) 3,66 (с, 3Н) 3,61 (тд, $J=5,45$, 5,45 Гц, 2 Н) 3,15 (тд, $J=5,53$, 5,53 Гц, 2 Н).

Приклад 3



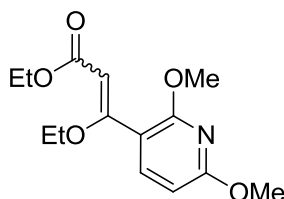
6-(2,4-Диметоксифеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1Н)-он

До розчину (Z)-метил 3-(2,4-диметоксифеніл)-3-((2-гідроксіетил)аміно)акрилату (9,50 г, 33,77 ммоль) в 2-МеТГФ (100 мл) додавали (триметилсиліл)ізотіоціанат (23,80 мл, 168,79 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при 85 °С. Після перемішування протягом ночі, реакційну суміш охолоджували, екстрагували водним 1N розчином NaOH (1 × 250 мл, потім 1 × 50 мл), об'єднані водні шари промивали CH_2Cl_2 (2 × 50 мл), та водну фазу підкислювали до pH 4 концентрованою HCl. Одержану в результаті тверду речовину фільтрували, промивали водою (2 × 50 мл) та сушили в атмосфері N_2 протягом ночі, одержуючи світло-жовтий порошок. Продукт розчиняли в ДМФ (70 мл) при 90 °С, та потім додавали воду (80 мл) до даного гарячого розчину. Після того, як давали охолонути до кімнатної температури та перемішували протягом ночі, тверду речовину збирали вакуумною фільтрацією, промивали водою та сушили під високим вакуумом, одержуючи названу сполуку (6,7 г, 61 %) у вигляді майже білого порошку.

МС (ЕС+) 309,1 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ м.ч. 12,68 (с, 1 Н) 7,24 (д, $J=8,29$ Гц, 1 Н) 6,69 (д, $J=2,44$ Гц, 1 Н) 6,65 (дд, $J=8,42$, 2,32 Гц, 1 Н) 5,70 (д, $J=2,20$ Гц, 1 Н) 4,69 (т, $J=4,88$ Гц, 1 Н) 4,50 (ддд, $J=13,42$, 7,07, 4,15 Гц, 1 Н) 3,83 (с, 3 Н) 3,82 (с, 3 Н) 3,59 (дт, $J=13,42$, 7,32 Гц, 1 Н) 3,46-3,55 (м, 1 Н) 3,38-3,46 (м, 1 Н).

С. Арилгалогенідна частина

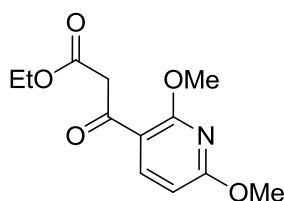
Одержання 7



(Z, E)-Етил 3-(2,6-диметоксипіридин-3-іл)-3-етоксіакрилат

Біс(три-трет-бутилфосфін)паладію (47 мг, 0,092 ммоль) та літію хлорид (292мг, 0,27 ммоль) додавали до колби, оснащену зворотним холодильником, та пристроєм відкачували до вакуума та перезаповнювали N_2 декілька разів. До даної колби додавали через канюлю дегазований розчин безводного 1,4-діоксану (8 мл) в атмосфері N_2 , з наступним додаванням 3-бром-2,6-диметоксипіридину (500 мг, 2,29 ммоль), N,N-дициклогексилметиламіну (540 мкл, 2,52 ммоль) та етил 3-етоксіакрилат (1,0 мл, 6,88 ммоль), та одержаний в результаті оранжевий розчин нагрівали до 110 °С. Через 20 годин, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою та розбавленим EtOAc. Шари розділяли, та водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Залишок чистили хроматографією на силікагелі, елюючи 0-50 % EtOAc/гептан, одержуючи названу сполуку (604 мг, 94 %) у вигляді бурштинової олії. ^1H ЯМР показав продукт, що складається з суміші 2,5:1 E/Z ізомерів.

Одержання 8



Етил 3-(2,6-диметоксипіридин-3-іл)-3-оксопропаноат

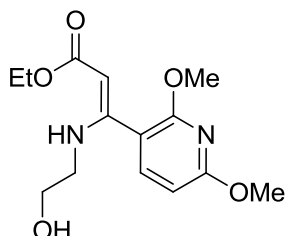
До розчину етил 3-(2,6-диметоксипіридин-3-іл)-3-етоксіакрилату (600 мг, 2,13 ммоль) в CH_2Cl_2 (18 мл) поступово додавали 3N водний розчин HCl (3,5 мл). Реакційну суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім обережно додавали до насиченого розчину натрію бікарбонату (30 мл). Шари розділяли, та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти пропускали через шар бавовни, щоб висушити, та концентрували в вакуумі. Одержану в результаті олію чистили, застосовуючи флеш хроматографію (0-60 % EtOAc/гептани), одержуючи названу сполуку (515 мг, 95 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,22 (д, $J=8,59$ Гц, 1 H) 6,40 (д, $J=8,39$ Гц, 1 H) 4,20 (кв, $J=7,03$ Гц, 2 H) 4,03 (с, 3 H) 3,99 (с, 3 H) 3,94 (с, 2 H) 1,26 (т, $J=7,13$ Гц, 3 H).

D. Спосіб зняття захисту з аміну та похідні

Одержання 9

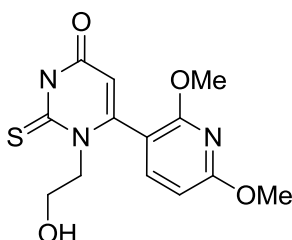


(Z)-Етил 3-(2,6-диметоксипіридин-3-іл)-3-((2-гідроксіетил)аміно)акрилат

До розчину етил 3-(2,6-диметоксипіридин-3-іл)-3-оксипропаноату (500 мг, 1,97 ммоль) в EtOH (4 мл) додавали 2-аміноетанол (0,60 мл, 9,9 ммоль), після чого додавали оцтову кислоту (0,63 мл, 9,9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90 °C протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури та концентрували в вакуумі. Залишок розподілявся між EtOAc та водою. Органічний шар концентрували в вакуумі та сиру речовину чистили хроматографією на силікагелі, елюючи 20-80 % EtOAc/гептан, одержуючи названу сполуку (573 мг, 98 %) у вигляді прозорої смоли.

МС (ЕС+) 297,3 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,75 (ш с, 1 H) 7,44 (д, $J=8,05$ Гц, 1 H) 6,34 (д, $J=8,05$ Гц, 1 H) 4,51 (с, 1 H) 4,14 (кв, $J=7,16$ Гц, 2 H) 3,97 (с, 3 H) 3,95 (с, 3 H) 3,64 (тд, $J=5,53$, 5,53 Гц, 2 H) 3,17 (тд, $J=5,53$, 5,53 Гц, 2 H) 1,96 (ш с, 1 H) 1,27 (т, $J=7,07$ Гц, 3 H).

Приклад 4

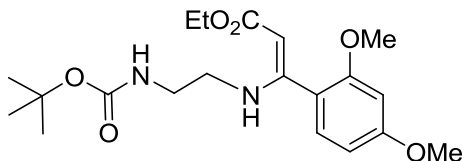


6-(2,6-Диметоксипіридин-3-іл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он

До розчину (Z)-етил 3-(2,6-диметоксипіридин-3-іл)-3-((2-гідроксіетил)аміно)акрилат (100 мг, 0,34 ммоль) в 2-МеТГФ (1,0 мл) додавали (триметилсиліл)ізотіоціанат (0,30 мл, 2,0 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 4 годин. Охолоджену реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Шари розділяли, та органічний шар концентрували в вакуумі. Залишок розтирали з MeOH та одержану в результаті тверду речовину збирали вакуумною фільтрацією, одержуючи названу сполуку (16 мг, 16 %) у вигляді білої твердої речовини.

МС (ЕС+) 310,2 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,60 (д, $J=8,29$ Гц, 1 H) 6,47 (д, $J=8,05$ Гц, 1 H) 5,76 (с, 1 H) 4,66-4,75 (м, 1 H) 4,01 (с, 3 H) 3,98 (с, 3 H) 3,77-3,85 (м, 2 H) 3,57-3,63 (м, 1 H)

Одержання 10



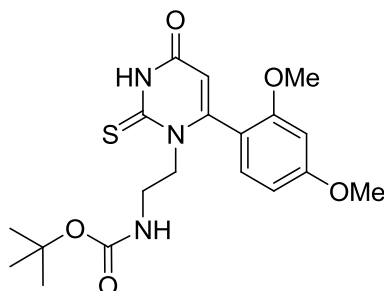
(Z)-етил 3-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етиламіно)-3-(2,4-диметоксифеніл)акрилат

Розчин етил 3-(2,4-диметоксифеніл)-3-оксипропаноату (41,91 г, 166 ммоль), трет-бутил 2-аміноетилкарбамату (54,7 г, 342 ммоль) та оцтової кислоти (16,14 г, 269 ммоль) в етанолі (180 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 5,3 год. Після видалення більшості розчинника, використовуючи роторний випарник, одержана в результаті олія

розподілялась між EtOAc (приблизно 300 мл) та 10 % (мас./об.) водним хлоридом амонію. Шар EtOAc відокремлювали та потім промивали водою, 10 % (мас./об.) водним хлоридом амонію (3 мл) та сольовим розчином (10 мл). Шар EtOAc промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, додавали сольовий розчин (6 мл), та емульсії давали розділитися. Шар EtOAc на завершення промивали сольовим розчином та сушили над сульфатом натрію. Випарювання летких компонентів з шару EtOAc давало в'язку, бурштинову тягучу речовину (62,3 г, 95 %). Даний сирий продукт застосовували без подальшої очистки.

РХМС (ECI) m/z: 395,4 [M+H] (100 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3 Н), 1,43 (с, 9 Н), 3,03-3,21 (м, 4 Н), 3,83 (с, 6 Н), 4,14 (кв, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,51 (с, 1 Н), 4,88 (ш с, 1 Н), 6,47 (д, J=1,7 Гц, 1 Н), 6,50 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1 Н), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 8,65 (ш с, 1 Н).

Приклад 5

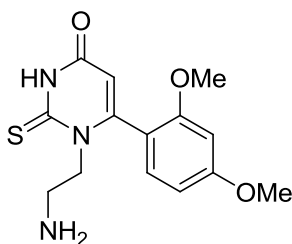


Трет-бутил 2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)етилкарбамат

(Триметилсиліл)ізоціанат (66 мл, 470 ммоль) додавали до розчину (Z)-етил 3-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етиламіно)-3-(2,4-диметоксифеніл)акрилату (62,3 г, 158 ммоль) в 2-МеТГФ (160 мл). Після нагрівання при температурі кипіння в атмосфері азоту протягом 15 год., реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та гасили шляхом обережного додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію (470 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном, та водний шар двічі або більше екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію та випаровували одержуючи жовто-бурштинову піну, яку чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі, елюючи 0-80 % етилацетатом в гептанах, одержуючи 49,2 г твердої речовини. Дану тверду речовину знову суспендували в суміші 1:1 EtOAc/гептан при 70 °C протягом 1 год., та потім при кімнатній температурі протягом іншої 1 год. Одержану в результаті тверду речовину виділяли вакуумною фільтрацією, промиваючи додатково сумішню 1:1 EtOAc/гептан, та протягували до суха на фільтрі. Названу сполуку одержували у вигляді білої, мікрокристалічної твердої речовини (38,3 г, 59,5 % вихід).

РХМС (ECI) m/z: 408,3 [M+H] (100 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, основний ротамер) δ 1,40 (с, 9 Н), 3,23-3,45 (м, 2 Н), 3,74 (дт, J=14,4, 5,4 Гц, 1 Н), 3,84 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 4,68-4,81 (м, 2 Н), 5,81 (д, J=2,2 Гц, 1 Н), 6,51 (д, J=2,2 Гц, 1 Н), 6,59 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1 Н), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1 Н), 9,58 (ш с, 1 Н).

Приклад 6



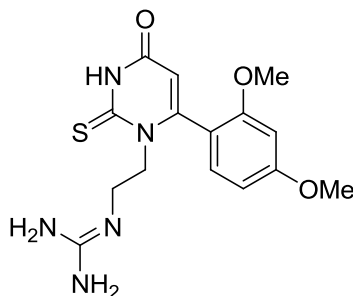
1-(2-аміноетил)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1Н)-ону гідрохлорид
До розчину EtOH (50 мл, 860 ммоль) в EtOAc (390 мл), охолодженого на бані крига/вода повільно додавали ацетилхлорид (55 мл, 770 ммоль) протягом понад 3 хвилин. Після 5 хвилин охолоджуючу баню видаляли, та після перемішування протягом 45 хв., розчин додавали до трет-бутил

2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)етилкарбамату (31,7 г, 77,8 ммоль). Суспензія утворювалась протягом часу, та після перемішування протягом 5 год., тверду речовину збирали вакуумною фільтрацією, промиваючи EtOAc. Тверду речовину протягували до суха та сушили додатково у вакуумі, одержуючи 26,6 г (99,3 %) бажаного продукту у вигляді безбарвної речовини.

РХМС (ECI) m/z: 291,3 [M-NH₃+H] (100 %), 308,3 [M+H] (33 %), 615,5 [2M+H] (2,3 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 3,06 (ддд, J=12,9, 7,8, 5,9 Гц, 1 Н), 3,12 (ддд, J=12,9, 7,7, 6,4 Гц, 1 Н), 3,87

(с, 3 Н), 3,89 (с, 3 Н), 4,14 (ддд, J=14,0, 7,8, 5,9 Гц, 1 Н), 4,82 (ддд, J=14,0, 7,7, 6,4 Гц, 1 Н), 5,80 (с, 1 Н), 6,70 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1 Н), 6,73 (д, J=2,2 Гц, 1 Н), 7,27 (д, J=8,3 Гц, 1 Н).

Приклад 7



5 2-(2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)етил)гуанідин

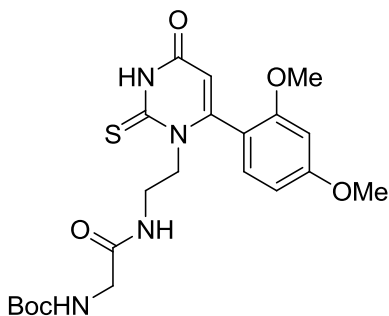
Діізопропілетиламін (0,22 мл, 1,3 ммоль) додавали до суспензії 1-(2-аміноетил)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1Н)-ону гідрохлориду (181,6 мг, 0,528 ммоль) (продукт з прикладу 6) та 1Н-піразол-1-карбоксамідину гідрохлориду (90,6 мг, 0,618 ммоль) в ДМФ (0,55 мл). Після нагрівання протягом 1 год. при 55 °С, реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли EtOH (1,6 мл) та твердий продукт збирали вакуумною фільтрацією, промиваючи додатковим EtOH. Виділену тверду речовину знову суспендували в EtOH (2,1 мл) протягом 3 год. при кімнатній температурі, після чого знову збирали вакуумною фільтрацією та промивали додатковим EtOH. Одержували бажаний продукт, після сушіння у вигляді безбарвної речовини. Дані щодо розчинності для даного продукту узгоджуються з тим, що продукт знаходиться у цвітеріонній формі.

¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD+2 краплі 20 % DCl в D₂O) δ 3,31-3,37 (м, 1 Н), 3,67 (ддд, J=14,8, 8,6, 5,9 Гц, 1 Н), 3,88-3,99 (м, 1 Н), 3,90 (с, 6 Н), 4,66-4,77 (м, 1 Н), 5,80 (с, 1 Н), 6,69 (д, J=2,2 Гц, 1 Н), 6,71 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1 Н), 7,28 (д, J=8,3 Гц, 1 Н).

20 2-(2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)етил)гуанідин гідрохлорид

Продукт з реакції, зазначеної вище (116,3мг, 0,333 ммоль) суспендували в діоксані та обробляли 4,0 М розчином HCl/діоксан (0,30 мл, 1,2 ммоль). Після ретельного струшування видаляли леткі компоненти суміші, одержуючи білу тверду речовину (130,6 мг, 0,338 ммоль). РХМС (ESI) m/z: 350,1 [M+H] (100 %).

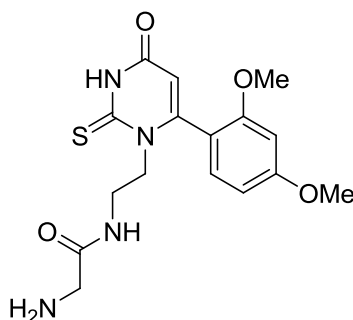
25 Одержання 11



Трет-бутил 2-(2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)етиламіно)-2-оксоетилкарбамат

30 До розчину 1-(2-аміноетил)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1Н)-ону гідрохлориду (123мг, 0,4 ммоль)(продукт з прикладу 6) в сухому метиленхлориді (4 мл) додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорфосфат (182 мг, 0,48 ммоль), та трет-бутоксикарбоніламінооцтову кислоту (70 мг, 0,4 ммоль), та діізопропілетиламін (336 мг, 1,6 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи препаративну тонко-шарову хроматографію (1:1 петролейний етер: етилацетат), одержуючи трет-бутил 2-(2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)етиламіно)-2-оксоетилкарбамат (120 мг, 65 %).

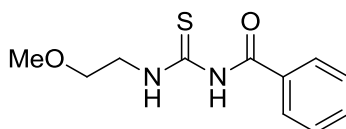
Приклад 8



2-аміно-N-(2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)етил)ацетаміду гідрохлорид

До розчину трет-бутил 2-(2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)етиламіно)-2-оксоетилкарбамату (70 мг, 0,15 ммоль) в етилацетаті (2 мл) додавали розчин HCl в етилацетаті (2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи бажаний 2-аміно-N-(2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)етил)ацетаміду гідрохлорид у вигляді твердої речовини (65 мг, 100 %).

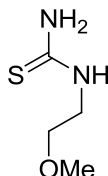
II. Розділ 6-йодтіоурацилу
Одержання 12



N-((2-Метоксіетил)карбамотіоїл)бензамід

2-Метоксіетиламін (17,7 мл, 202,2 ммоль) додавали по краплям протягом понад 30 хвилин до розчину, що перемішується, бензоїлізотіоціанату (30,00 г, 183,8 ммоль) в CH₂Cl₂ (300 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш промивали послідовно 10 % водною лимонною кислотою (75 мл), водою (75 мл) та сольовим розчином (75 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі. Одержана в результаті жовта олія затвердівала при стоянні, одержуючи названу сполуку (41,85 г, 96 %). Речовину застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

Одержання 13

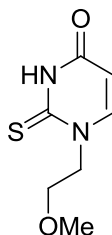


1-(2-Метоксіетил)тіосечовина

Розчин N-((2-метоксіетил)карбамотіоїл)бензаміду (41,82 г, 175,5 ммоль), карбонату калію (24,25 г, 175,5 ммоль) в MeOH (200 мл) та воді (200 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш концентрували в вакуумі, та водний шар екстрагували EtOAc (5 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Одержана в результаті жовта олія затвердівала при стоянні, одержуючи названу сполуку (21,38 г, 91 %). Речовину застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

МС (ЕС+) 135,1 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,66 (ш с, 1 H) 6,46 (ш с, 1 H) 5,81 (ш с, 1 H) 3,80 (ш с, 2 H) 3,48-3,65 (м, 2 H) 3,40 (с, 3 H).

Одержання 14



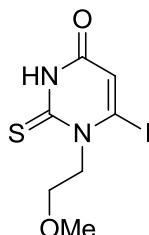
1-(2-Метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он

До розчину, що перемішується, 1-(2-метоксіетил)тіосечовини (21,38 г, 159,3 ммоль) та етил 3,3-діетоксипропаноату (46,5 мл, 239,0 ммоль) в MeOH (300 мл) додавали свіже приготовлений

розчин 0,96N метоксиду натрію в MeOH (250 мл, 239,0 ммоль) по краплям протягом понад 30 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 45 хвилин та охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли при зниженому тиску, та до залишку додавали толуол (250 мл). Суміш перемішували при температурі кипіння протягом додаткових 3 годин та потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (200 мл), та шари розділяли. Водний шар промивали CH₂Cl₂ (50 мл), нейтралізували 2N водним HCl та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Залишок перекристалізовували з i-PrOH (200 мл), одержуючи названу сполуку (13,3 г, 45 %) у вигляді світло-жовтої кристалічної твердої речовини.

МС (ЕС+) 187,1 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,81 (ш с, 1 H) 7,39 (д, J=7,81 Гц, 1 H) 5,94 (д, J=8,00 Гц, 1 H) 4,39 (дд, J=5,27, 4,49 Гц, 2 H) 3,73 (дд, J=5,07, 4,29 Гц, 2 H) 3,36 (с, 3 H).

Одержання 15

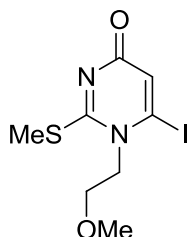


6-Йод-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он

До розчину, що перемішується, діізопропіламіну (8,3 мл, 59,10 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали n-бутиллітій (2N в гексанах, 30,0 мл, 60,0 ммоль) по краплям при -78 °C в атмосфері аргону. Реакційну суміш повільно нагрівали до -20 °C та потім охолоджували до -78 °C. Розчин 1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону (5,0 г, 26,85 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали по краплям при -78 °C. Реакційну суміш повільно нагрівали до -10 °C протягом понад 1 години та потім охолоджували до -78 °C. Розчин йоду (15,0 г, 59,07 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали при -78 °C, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (200 мл), та органічні розчинники видаляли при зниженому тиску. Водний залишок підкислювали до pH 4 1N водним HCl та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 300 мл, 1 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали 10 % водним розчином тіосульфату натрію (400 мл), сольовим розчином (300 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі. Одержаний в результаті залишок перемішували в CH₂Cl₂ при кімнатній температурі, та тверду речовину збирали фільтрацією, одержуючи названу сполуку (9,05 г, 54 %) у вигляді світло-коричневої речовини. Фільтрат концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію (0-25 % CH₂Cl₂/EtOAc), одержуючи другу партію названої сполуки (3,10 г, 18 %) у вигляді твердої речовини кремового кольору (72 % об'єднаний вихід).

МС (ЕС+) 313,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,88 (ш с, 1 H) 6,70 (с, 1 H) 4,88 (ш с, 2 H) 3,78 (т, J=6,05 Гц, 2 H) 3,40 (с, 3 H).

Одержання 16

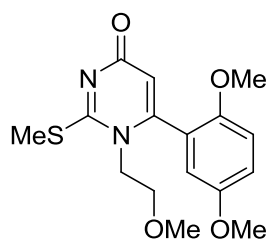


6-Йод-1-(2-метоксіетил)-2-(метилтіо)піримідин-4(1H)-он

До розчину, що перемішується, 6-йод-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону (9,00 г, 28,83 ммоль) в MeCN (200 мл) додавали діізопропілетиламін (5,0 мл, 28,83 ммоль) та йодметан (9,0 мл, 144,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, та концентрували в вакуумі. Залишок розподілявся між CH₂Cl₂ (200 мл) та 1N водним розчином HCl (100 мл). Шари розділяли, та органічний шар промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі. Одержаний в результаті залишок чистили шляхом гарячого розтирання з сумішшю CH₂Cl₂/гептан, одержуючи названу сполуку (4,05 г, 43 %) у вигляді твердої речовини кремового кольору.

МС (ЕС+) 327,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,77 (с, 1 H) 4,42 (т, J=6,34 Гц, 2 H) 3,69 (т, J=6,34 Гц, 2 H) 3,40 (с, 3 H) 2,58 (с, 3 H).

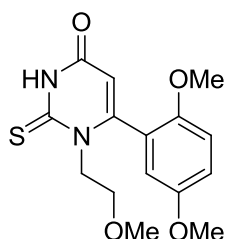
IIA. Розділ Сузукі способу
Одержання 17



6-(2,5-диметоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-(метилтіо)піримідин-4(1H)-он

До суміші 6-йод-1-(2-метоксіетил)-2-(метилтіо)піримідин-4(1H)-ону (100 мг, 0,31 ммоль), (2,5-диметоксифеніл)боронової кислоти (0,37 ммоль, 1,2 екв.) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (14 мг, 0,017 ммоль, 0,05 екв.) додавали дегазований 1,4-діоксан (2 мл), з наступним додаванням дегазованого розчину карбонату натрію (65 мг, 0,61 ммоль) у воді (0,7 мл). Дану реакційну суміш піддавали дії мікрохвильового випромінювання при 120 °C протягом 30 хвилин та сиру реакційну суміш застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Приклад 9

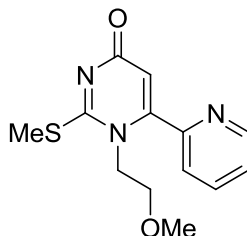


6-(2,5-диметоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он

Сульфід амонію (1 мл, 14,63 ммоль) та піридин (1 мл, 12,41 ммоль) додавали до сирової реакційної суміші, одержаної за попередньою реакцією сполучення Сузукі (0,31 ммоль теоретичний вихід), та суміш піддавали дії мікрохвильового випромінювання при 75 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, внесли в CH₂Cl₂ (10 мл) та воду (10 мл), потім підлужнювали 2N NaOH. Шари розділяли та водний шар промивали CH₂Cl₂ (2 × 10 мл). Водний шар потім підкислювали до pH 6 2N водним розчином HCl та екстрагували EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі. Сирі реакційну суміш чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, одержуючи бажаний продукт (38 мг, 38 % з двох стадій) у вигляді твердої речовини.

МС (ЕС+) 323,1 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,14 (ш с, 1 H), 7,01 (дд, J=8,90, 3,10 Гц, 1 H), 6,89 (д, J=9,16 Гц, 1 H), 6,80 (д, J=3,21 Гц, 1 H), 5,84 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 4,70 (дт, J=13,74, 4,35 Гц, 1 H), 3,83-3,92 (м, 1 H), 3,78-3,82 (м, 6 H), 3,73-3,79 (м, 1 H), 3,44 (ддд, J=9,96, 5,84, 3,89 Гц, 1 H), 3,16 (с, 3 H)

II B. Розділ Негіші способу
Одержання 18

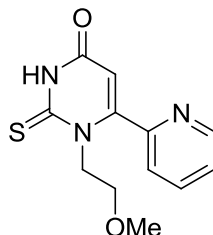


1-(2-Метоксіетил)-2-(метилтіо)-6-(піридин-2-іл)піримідин-4(1H)-он

н-Бутиллітій (2,0 м, 0,32 мл, 0,64 ммоль) повільно додавали до 2-бромпіридину (0,058 мл, 0,61 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл) при -78 °C. Через 30 хвилин, додавали безводний хлорид цинку (92 мг, 0,67 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин, в той же час її нагрівали до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали 6-йод-1-(2-метоксіетил)-2-(метилтіо)піримідин-4(1H)-он (200 мг, 0,61 ммоль), після чого додавали три(добензиліденацетон)дипаладію(0) (27 мг, 0,03 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (26 мг, 0,06 ммоль) та ДМФ (2 мл), та реакційну суміш потім нагрівали до 80 °C. Після перемішування протягом ночі, продукт екстрагували EtOAc (3 × 10 мл) та промивали водою (3 × 10 мл). Воду потім підкислювали 2M HCl до pH 4, та продукт

екстрагували ДХМ (3 × 10 мл) та сушили над $MgSO_4$. Розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи оранжеву олію (100 мг) як суміш 1-(2-метоксіетил)-2-(метилтіо)-6-(піридин-2-іл)піримідин-4(1H)-ону (37 %) та 1-(2-метоксіетил)-2-(метилтіо)піримідин-4(1H)-ону (32 %).

Приклад 10



5

1-(2-Метоксіетил)-6-(піридин-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он

Суміш сирого 1-(2-метоксіетил)-2-(метилтіо)-6-(піридин-2-іл)піримідин-4(1H)-ону (100 мг, 0,36 ммоль), розчину сульфиду амонію (0,2 мл, 0,64 ммоль) та піридину (0,2 мл) перемішували в діоксані (2 мл) при 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл), підлужнювали 2M NaOH та промивали дихлорметаном (3 × 10 мл). Водний шар підкислювали до pH 6 2M HCl та екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 × 10 мл), сольовим розчином (3 × 10 мл), сушили над $MgSO_4$ та концентрували в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи мас-спрямовану автоматичну очистку, використовуючи кислотний спосіб, одержуючи продукт у вигляді коричневої твердої речовини (3 мг, 3 %).

10

15

МС (ЕС+) 264,07 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (ш с, 1H), 7,92 (ш с, 1H), 7,48-7,54 (м, 2H), 7,32 (ш д, 1H), 5,95 (ш д, 1H), 4,65 (ш с, 2H), 3,64 (ш с, 2H).

20

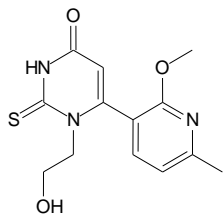
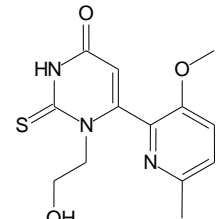
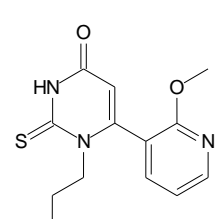
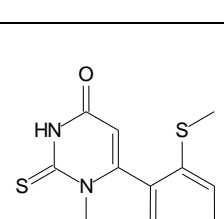
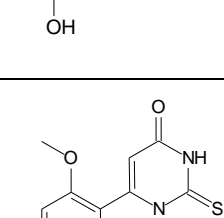
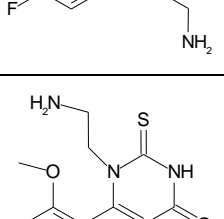
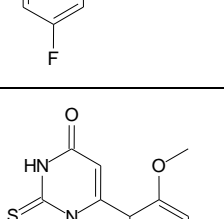
Наступні приклади з Таблиці 2 одержували з відповідної карбонової кислоти, отримуючи проміжний бета-кетоестер, як описано для одержань в частині Карбонова кислота, зазначений вище, з наступним застосуванням інших способів, описаних вище в I. Бета-кетоестерному розділі, а також стандартних способів та методик, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

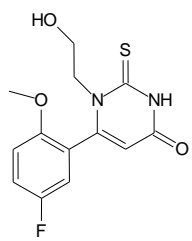
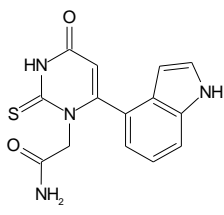
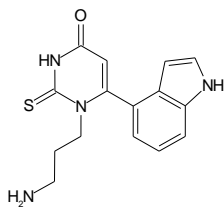
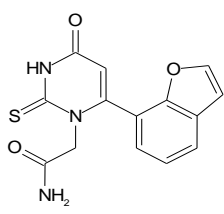
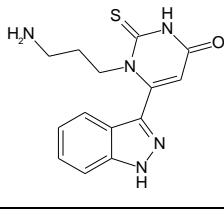
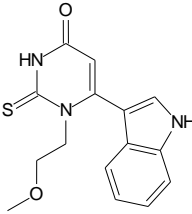
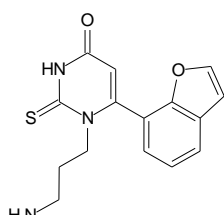
Таблиця 2

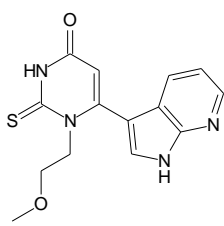
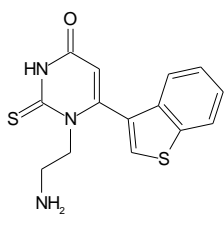
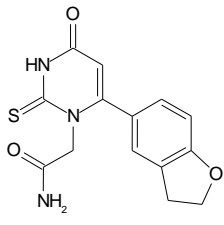
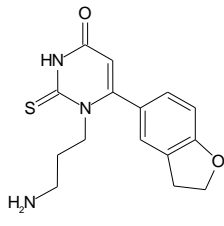
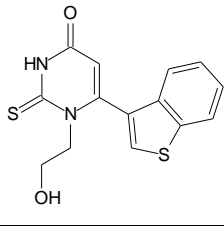
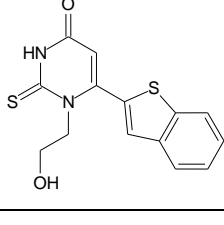
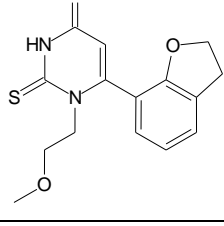
Приклади зі способу карбонової кислоти

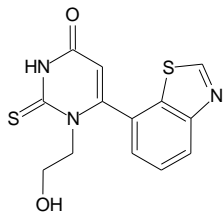
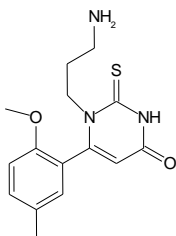
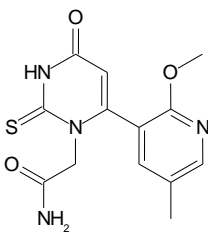
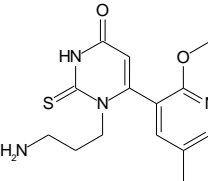
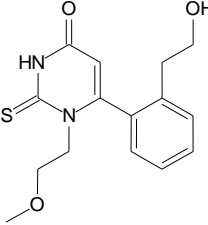
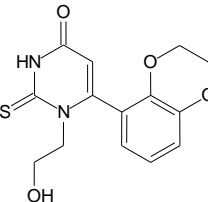
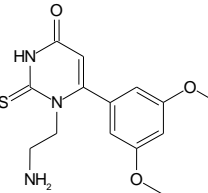
При- клад #	Структура	Назва сполуки	Мас. Спост.	1H ЯМР Спектральні дані або ВЕРХ сас утримання та умови
11		1-(2-аміноетил)-6-(2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	278,1	1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 7,58-7,98 (м, 3 H), 7,54 (тд, $J=8,20$, 1,60 Гц, 1 H), 7,35 (дд, $J=7,56$, 1,60 Гц, 1 H), 7,19 (д, $J=8,24$ Гц, 1 H), 7,08 (т, $J=7,44$ Гц, 1 H), 5,77 (с, 1 H), 4,60 (ддд, $J=13,51$, 7,79, 6,41 Гц, 1 H), 3,82-3,87 (м, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 2,76-2,91 (м, 2 H)
12		1-(2-гідроксіетил)-6-(4-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	279,0	1H ЯМР (500 МГц, $METANOL-d_4$) δ м.ч. 7,38 (д, $J=8,54$ Гц, 2 H) 7,05 (д, $J=8,54$ Гц, 2 H) 5,77 (с, 1 H) 4,37 (т, $J=6,22$ Гц, 2 H) 3,86 (с, 3 H) 3,74 (т, $J=6,34$ Гц, 2 H)
13		4-[3-(2-метоксіетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл]бензонітрил	288,1	1H ЯМР (400 МГц, $ХЛОРОФОРМ-d$) δ м.ч. 9,53 (ш с, 1 H), 7,80 (д, $J=8,70$ Гц, 2 H), 7,50 (д, $J=8,70$ Гц, 2 H), 5,80 (с, 1 H), 4,30 (ш с, 2 H), 3,65 (т, $J=5,04$ Гц, 2 H), 3,21 (с, 3 H)

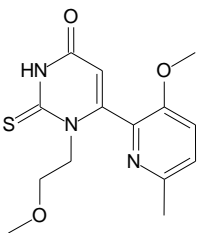
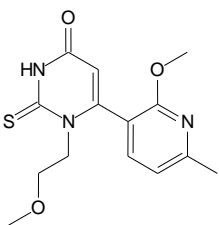
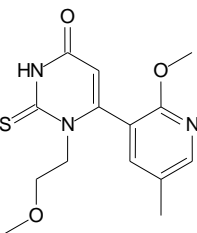
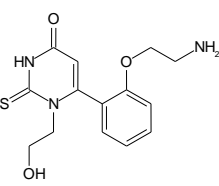
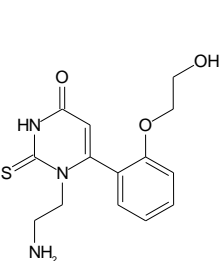
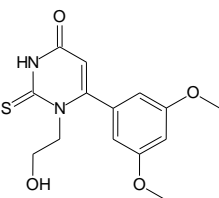
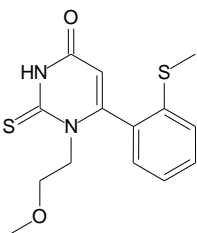
14		1-(2-аміноетил)-6-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	290,0	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,82 (ш с, 1 H), 7,79 (ш с, 3 H), 7,38 (с, 1 H), 7,24 (дд, J=8,01, 1,74 Гц, 1 H), 6,90 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 5,76 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 4,61 (т, J=8,71 Гц, 2 H), 4,34 (т, J=8,01 Гц, 2 H), 3,24 (т, J=8,71 Гц, 2 H), 2,89-3,02 (м, 2 H)
15		6-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	291,0	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,68 (ш с, 1 H), 7,34 (с, 1 H), 7,20 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 6,86 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 5,70 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 4,75 (т, J=5,57 Гц, 1 H), 4,60 (т, J=9,06 Гц, 2 H), 4,19 (т, J=6,62 Гц, 2 H), 3,53 (тд, J=5,60 Гц, 2 H), 3,23 (т, J=8,71 Гц, 2 H)
16		6-(2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	291,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,50 (ш с, 1 H), 7,33 (д, J=7,10 Гц, 1 H), 7,04 (д, J=7,56 Гц, 1 H), 6,95 (т, J=7,56 Гц, 1 H), 5,86 (с, 1 H), 4,70-4,81 (м, 1 H), 4,64 (т, J=8,70 Гц, 2 H), 3,98-4,10 (м, 1 H), 3,81-3,90 (м, 1 H), 3,65-3,78 (м, 2 H), 3,30 (т, J=8,70 Гц, 1 H), 1,86 (т, J=5,95 Гц, 1 H)
17		2-[6-(2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	292,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,78 (ш с, 1 H), 7,48 (тд, J=7,90, 1,60 Гц, 1 H), 7,26 (ш с, 1 H), 7,08-7,17 (м, 2 H), 7,00 (т, J=7,44 Гц, 1 H), 6,96 (ш с, 1 H), 5,76 (д, J=2,06 Гц, 1 H), 5,22-5,48 (м, 2 H), 3,80 (с, 3 H)
18		1-(3-амінопропіл)-6-(2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	292,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,55 (ддд, J=8,00, 8,00, 1,30 Гц, 1 H), 7,33 (дд, J=7,42, 1,37 Гц, 1 H), 7,17 (д, J=8,39 Гц, 1 H), 7,10 (дд, J=7,40, 7,40 Гц, 1 H), 5,78 (с, 1 H), 4,58 (дт, J=15,13, 7,66 Гц, 1 H), 3,88 (с, 3 H), 3,72-3,83 (м, 1 H), 2,73 (т, J=7,81 Гц, 2 H), 1,94-2,07 (м, 1 H), 1,75-1,88 (м, 1 H)
19		1-(2-аміноетил)-6-(2-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону трифлуор-ацетат	292,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,99 (ш, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,81 (ш, 3H), 7,74 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 3,96-4,02 (м, 5H), 3,00 (м, 2H), 2,38 (с, 3H).
20		1-(2-метоксіетил)-6-(3-метоксипіридин-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	294,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,30 (дд, J=4,81, 1,14 Гц, 1 H), 7,43 (дд, J=8,70, 4,58 Гц, 1 H), 7,35 (дд, J=8,70, 1,37 Гц, 1 H), 5,92 (с, 1 H), 4,33 (ш с, 2 H), 3,88 (с, 3 H), 3,55 (т, J=6,41 Гц, 2 H), 3,13 (с, 3 H)

21		1-(2-гідроксietил)-6-(2-метокси-6-метилпіридин-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	294,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,73 (ш с, 1 H), 7,62 (д, J=7,56 Гц, 1 H), 6,97 (д, J=7,33 Гц, 1 H), 5,76 (с, 1 H), 4,69 (т, J=5,38 Гц, 1 H), 4,43-4,55 (м, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 3,44-3,60 (м, 3 H), 2,43 (с, 3 H)
22		1-(2-гідроксietил)-6-(3-метокси-6-метилпіридин-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	294,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,33 (д, J=8,47 Гц, 1 H), 7,29 (д, J=8,47 Гц, 1 H), 5,93 (с, 1 H), 4,18-4,35 (м, 2 H), 3,91-3,98 (м, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 2,54 (с, 3 H)
23		1-(2-метоксietил)-6-(2-метоксипіридин-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	294,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,76 (ш с, 1 H), 8,32 (дд, J=5,04, 1,83 Гц, 1 H), 7,56 (дд, J=7,33, 1,83 Гц, 1 H), 7,03 (дд, J=7,33, 5,04 Гц, 1 H), 5,80 (с, 1 H), 4,76 (дт, J=13,74, 3,43 Гц, 1 H), 3,99 (с, 3 H), 3,69-3,86 (м, 2 H), 3,40 (дт, J=10,00, 4,20 Гц, 1 H), 3,15 (с, 3 H)
24		1-(2-гідроксietил)-6-[2-(метил-тіо)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	295,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,54 (ш с, 1 H), 7,44-7,52 (м, 1 H), 7,30 (д, J=8,01 Гц, 1 H), 7,25-7,27 (м, 2 H), 5,85 (с, 1 H), 4,71 (дт, J=13,74, 5,38 Гц, 1 H), 3,88 (тд, J=11,28, 5,38 Гц, 1 H), 3,80 (дт, J=13,74, 5,95 Гц, 1 H), 3,70 (тд, J=11,05, 5,15 Гц, 1 H), 2,49 (с, 3 H), 1,87 (т, J=5,72 Гц, 1 H)
25		1-(2-аміноетил)-6-(4-флуор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	296,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,89 (с, 1 H), 7,80 (ш с, 3 H), 7,44 (дд, J=8,39, 6,64 Гц, 1 H), 7,18 (дд, J=11,22, 2,24 Гц, 1 H), 6,97 (ддд, J=8,40, 8,40, 2,20 Гц, 1 H), 5,82 (с, 1 H), 4,54-4,66 (м, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 3,79-3,85 (м, 1 H), 2,88 (ш с, 2 H)
26		1-(2-аміноетил)-6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	296,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,91 (с, 1 H), 7,88 (ш с, 3 H), 7,42 (тд, J=8,78, 3,12 Гц, 1 H), 7,34 (дд, J=8,20, 3,12 Гц, 1 H), 7,23 (дд, J=9,27, 4,20 Гц, 1 H), 5,88 (д, J=1,95 Гц, 1 H), 4,53-4,63 (м, 1 H), 3,85-3,93 (м, 1 H), 3,83 (с, 3 H), 2,85-2,99 (м, 2 H)
27		6-(4-флуор-2-метоксифеніл)-1-(2-гідроксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	297,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,33 (дд, J=8,39, 6,44 Гц, 1 H), 6,95 (дд, J=10,83, 2,24 Гц, 1 H), 6,82 (ддд, J=8,40, 8,40, 2,30 Гц, 1 H), 5,73 (с, 1 H), 4,57-4,69 (м, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 3,67-3,83 (м, 2 H), 3,55-3,62 (м, 1 H)

28		6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-1-(2-гідроксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	297,3	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,77 (ш с, 1 H), 7,37 (ддд, J=8,70, 8,70, 2,90 Гц, 1 H), 7,26 (дд, J=8,42, 3,05 Гц, 1 H), 7,18 (дд, J=9,03, 4,15 Гц, 1 H), 5,82 (д, J=1,71 Гц, 1 H), 4,45-4,54 (м, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,50-3,64 (м, 2 H), 3,40-3,47 (м, 1 H)
29		2-[6-(1H-індол-4-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	301,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,81 (ш с, 1 H), 11,49 (ш с, 1 H), 7,54 (д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,49 (ш с, 1 H), 7,27 (ш с, 1 H), 7,17 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 6,99 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,96 (ш с, 1 H), 6,36 (ш с, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 5,16-5,34 (м, 1 H), 3,77-3,96 (м, 1 H)
30		1-(3-амінопропіл)-6-(1H-індол-4-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону трифлуорацетат	301,1	¹ H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,60 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,43 (д, J=3,14 Гц, 1 H), 7,28 (т, J=7,66 Гц, 1 H), 7,12 (д, J=6,97 Гц, 1 H), 6,37 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 5,92 (с, 1 H), 4,49-4,63 (м, 1 H), 3,94-4,09 (м, 1 H), 2,63 (т, J=7,84 Гц, 2 H), 1,79-2,05 (м, 2 H)
31		2-[6-(1-бензофуран-7-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	301,9	¹ H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,88 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 7,80-7,84 (м, 1 H), 7,34-7,38 (м, 2 H), 6,99 (д, J=2,26 Гц, 1 H), 5,98 (с, 1 H)
32		1-(3-амінопропіл)-6-(1H-індазол-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону форміат	302,1	1,36 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., утримання при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
33		6-(1H-індол-3-іл)-1-(2-метоксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	302,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,63 (с, 1 H), 7,45 (т, J=8,01 Гц, 2 H), 7,22 (т, J=7,79 Гц, 1 H), 7,16 (т, J=7,33 Гц, 1 H), 5,92 (с, 1 H), 4,64 (ш с, 2 H), 3,60 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,03 (с, 3 H)
34		1-(3-амінопропіл)-6-(1-бензофуран-7-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он гідрохлорид	302,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,91 (д, J=1,96 Гц, 1 H), 7,88 (дд, J=6,85, 2,45 Гц, 1 H), 7,41-7,46 (м, 2 H), 7,03 (д, J=1,96 Гц, 1 H), 5,98 (с, 1 H), 4,48-4,60 (м, 1 H), 3,87-4,00 (м, 1 H), 2,67 (т, J=7,83 Гц, 2 H), 1,83-1,98 (м, 2 H)

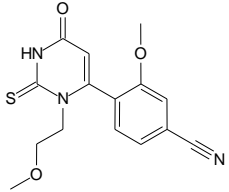
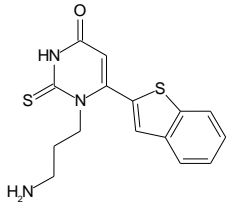
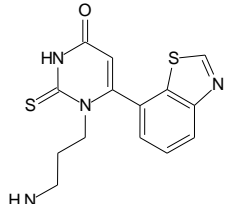
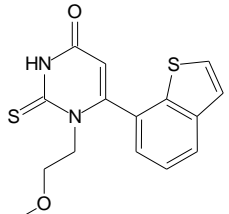
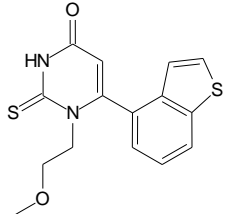
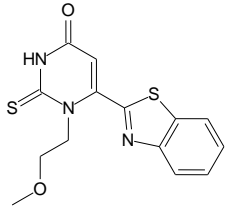
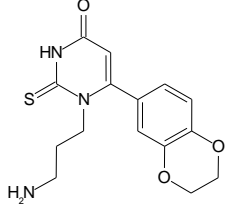
35		1-(2-метоксietил)-6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	303,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,30 (ш с, 1 H), 8,30 (дд, J=4,81, 1,60 Гц, 1 H), 7,94 (дд, J=8,01, 1,60 Гц, 1 H), 7,89 (с, 1 H), 7,17 (дд, J=7,79, 4,58 Гц, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 4,44 (ш с, 2 H), 3,45 (т, J=5,95 Гц, 2 H), 2,92 (с, 3 H)
36		1-(2-аміноетил)-6-(1-бензотієн-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	304,0	¹ H ЯМР (400 МГц, D2O) δ м.ч. 7,92-7,94 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,39-7,37 (м, 2H), 5,99 (с, 1H), 4,72-4,71 (м, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 3,01-2,94 (м, 2H)
37		2-[6-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	304,0	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,74 (ш с, 1 H), 7,45 (ш с, 1 H), 7,29 (ш с, 1 H), 7,09-7,17 (м, 2 H), 6,85 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 5,75 (с, 1 H), 4,59 (т, J=8,62 Гц, 1 H), 3,20 (т, J=8,88 Гц, 2 H)
38		1-(3-амінопропіл)-6-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	304,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,74 (с, 1 H), 7,81 (ш с, 3 H), 7,37 (с, 1 H), 7,23 (дд, J=8,36, 2,09 Гц, 1 H), 6,88 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 5,76 (д, J=2,79 Гц, 1 H), 4,61 (т, J=8,71 Гц, 2 H), 4,10 (т, J=6,97 Гц, 2 H), 3,25 (т, J=8,71 Гц, 2 H), 2,53-2,61 (м, 2 H), 1,79-1,93 (м, 2 H)
39		6-(1-бензотієн-3-іл)-1-(2-гідроксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	305,0	¹ H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d4) 7,97 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,46-7,45 (м, 2H), 5,92 (с, 1H), 4,65-4,63 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,62-3,61 (м, 1H)
40		6-(1-бензотієн-2-іл)-1-(2-гідроксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	305,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,82 (ш с, 1 H), 8,02-8,06 (м, 1 H), 7,89-7,94 (м, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 7,41-7,47 (м, 2 H), 6,06 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,86 (т, J=6,18 Гц, 1 H), 4,31 (т, J=6,18 Гц, 2 H), 3,63 (тд, J=6,40, 6,40 Гц, 2 H)
41		6-(2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)-1-(2-метоксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	305,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,89 (ш с, 1 H), 7,31 (д, J=7,33 Гц, 1 H), 7,03 (д, J=7,56 Гц, 1 H), 6,93 (т, J=7,56 Гц, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 4,68-4,81 (м, 1 H), 4,63 (т, J=8,70 Гц, 2 H), 3,95-4,05 (м, 1 H), 3,67 (ш с, 1 H), 3,48 (ш с, 1 H), 3,28 (т, J=8,70 Гц, 2 H), 3,14 (с, 3 H)

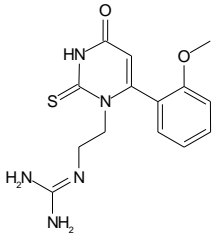
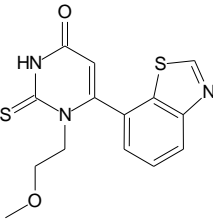
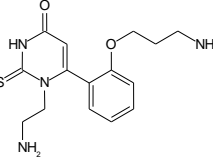
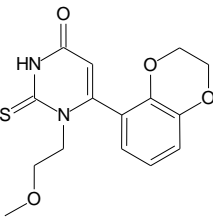
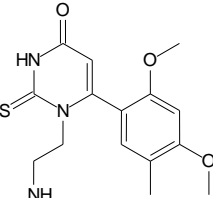
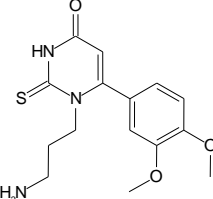
42		6-(1,3-бензотіазол-7-іл)-1-(2-гідроксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	305,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,91 (с, 1 H) 9,50 (с, 1 H) 8,24 (д, J=7,34 Гц, 1 H) 7,71 (дд, J=7,83, 7,34 Гц, 1 H) 7,65 (д, J=7,83 Гц, 1 H) 6,03 (с, 1 H) 4,72 (т, J=5,62 Гц, 1 H) 4,22-4,31 (м, 1 H) 3,86-3,96 (м, 1 H) 3,43-3,56 (м, 2 H)
43		1-(3-амінопропіл)-6-(2-метокси-5-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	306,1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,79 (с, 1 H), 7,92 (ш с, 3 H), 7,34 (дд, J=8,29, 1,22 Гц, 1 H), 7,19 (д, J=1,46 Гц, 1 H), 7,08 (д, J=8,54 Гц, 1 H), 5,78 (д, J=1,46 Гц, 1 H), 4,38 (ш с, 1 H), 3,62 (ш с, 1 H), 3,34 (с, 3 H), 2,47-2,56 (м, 2 H), 2,30 (с, 3 H), 1,84 (с, 1 H), 1,69-1,79 (м, 1 H)
44		2-[6-(2-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	306,7	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,82 (ш с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,50 (ш с, 1H), 3,87 (с, 4H), 2,20 (с, 3H).
45		1-(3-амінопропіл)-6-(2-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону трифлуорацетат	306,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,82 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,60 (ш с, 2H), 5,90 (с, 1H), 4,35-4,45 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,58-3,65 (м, 1H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,90-1,65 (м, 2H).
46		6-[2-(2-гідроксietил)-феніл]-1-(2-метоксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	307,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,44 (ш с, 1 H), 7,44-7,52 (м, 1 H), 7,41 (д, J=7,10 Гц, 1 H), 7,34 (дд, J=7,79, 6,87 Гц, 1 H), 7,23-7,25 (м, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 4,48 (дт, J=13,68, 5,07 Гц, 1 H), 3,81-3,99 (м, 3 H), 3,65 (ддд, J=10,25, 6,93, 5,27 Гц, 1 H), 3,58 (дт, J=10,36, 5,24 Гц, 1 H), 3,16 (с, 3 H), 2,83 (дт, J=14,25, 6,96 Гц, 1 H), 2,72 (дт, J=14,20, 7,00 Гц, 1 H)
47		6-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-1-(2-гідроксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	307,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,57 (ш с, 1 H), 7,02 (дд, J=8,24, 1,37 Гц, 1 H), 6,94 (дд, J=7,90, 7,90 Гц, 1 H), 6,80 (дд, J=7,56, 1,37 Гц, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 4,73 (дт, J=14,14, 5,52 Гц, 1 H), 4,30 (с, 4 H), 3,97 (дт, J=14,31, 5,78 Гц, 1 H), 3,83-3,92 (м, 1 H), 3,67-3,78 (м, 1 H)
48		1-(2-аміноетил)-6-(3,5-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	308,0	3,442 хв. Колонка: XBRIDGE-C18 4,6 × 75 мм 3,5 мкм; Рухома фаза- A=0,1 % ТФО в АСN, B=0,1 % ТФО в ВОДі; Час(хв.)/% B=0/90, 0,8/90, 1,8/55, 3/5, 6,5/5,7/90; Швидкість потоку:0,8мл/хв., Колонка Темп=40 °C; Розріджувач: CAN

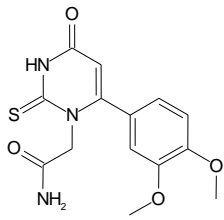
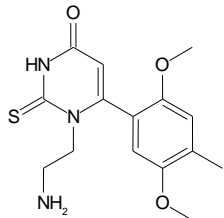
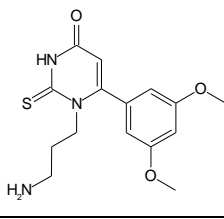
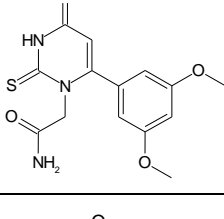
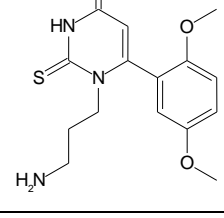
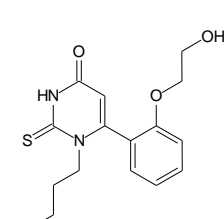
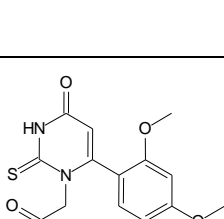
49		1-(2-метоксіетил)-6-(3-метокси-6-метилпіридин-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	308,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,41 (ш с, 1 H), 7,25-7,27 (м, 2 H), 5,90 (с, 1 H), 4,22-4,38 (м, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 3,57 (т, J=6,41 Гц, 2 H), 3,15 (с, 3 H), 2,53 (с, 3 H)
50		1-(2-метоксіетил)-6-(2-метокси-6-метилпіридин-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	308,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,56 (д, J=7,56 Гц, 1 H), 6,94 (д, J=7,33 Гц, 1 H), 5,74 (с, 1 H), 4,72 (дт, J=13,57, 3,86 Гц, 1 H), 3,95 (с, 3 H), 3,67-3,83 (м, 2 H), 3,35-3,43 (м, 1 H), 3,11 (с, 3 H), 2,49 (с, 3 H)
51		1-(2-метоксіетил)-6-(2-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	308,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 8,11 (с, 1 H), 7,56 (д, J=2,06 Гц, 1 H), 5,76 (с, 1 H), 4,64-4,76 (м, 1 H), 3,94 (с, 3 H), 3,68-3,82 (м, 2 H), 3,35-3,44 (м, 1 H), 3,10 (с, 3 H), 2,30 (с, 3 H)
52		6-[2-(2-аміноетокси)феніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону форміат	308,2	2,14 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв, утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
53		1-(2-аміноетил)-6-[2-(2-гідроксіетокси)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	308,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 3,09 (ддд, J=12,9, 7,6, 6,1 Гц, 1 H), 3,19 (ддд, J=12,9, 7,6, 6,5 Гц, 1 H), 3,81-3,91 (м, 2 H), 4,16 (ддд, J=10,6, 4,7, 3,5 Гц, 1 H), 4,22 (ддд, J=10,8, 6,1, 3,9 Гц, 1 H), 4,26-4,37 (м, 1 H), 4,60-4,74 (м, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 7,15 (тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1 H), 7,23 (дд, J=8,4, 0,6 Гц, 1 H), 7,36 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1 H), 7,57 (ддд, J=8,5, 7,5, 1,8 Гц, 1 H)
54		6-(3,5-диметоксифеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	309,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,72 (ш с, 1 H), 6,67 (д, J=2,26 Гц, 2 H), 6,62 (т, J=2,30 Гц, 1 H), 5,76 (д, J=2,26 Гц, 1 H), 4,77 (т, J=5,57 Гц, 1 H), 4,14 (т, J=6,45 Гц, 2 H), 3,78 (с, 6 H), 3,57 (тд, J=5,90 Гц, 2 H)
55		1-(2-метоксіетил)-6-[2-(метилтіо)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	309,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,66 (ш с, 1 H), 7,40-7,50 (м, 1 H), 7,28 (д, J=8,01 Гц, 1 H), 7,24 (д, J=6,64 Гц, 2 H), 5,82 (с, 1 H), 4,59-4,71 (м, 1 H), 3,68-3,81 (м, 2 H), 3,41-3,51 (м, 1 H), 3,15 (с, 3 H), 2,48 (с, 3 H)

56		2-[6-(4-флуор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	310,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,78 (с, 1 H), 7,27 (ш с, 1 H), 7,17 (дд, J=8,30, 6,93 Гц, 1 H), 7,08 (дд, J=11,13, 2,15 Гц, 1 H), 6,97 (ш с, 1 H), 6,86 (тд, J=8,44, 2,24 Гц, 1 H), 5,78 (д, J=2,15 Гц, 1 H), 5,36 (ш с, 2 H), 3,28 (с, 3 H)
57		1-(3-амінопропіл)-6-(4-флуор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	310,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,36 (дд, J=8,39, 6,44 Гц, 1 H), 7,01 (дд, J=10,83, 2,24 Гц, 1 H), 6,85 (тд, J=8,30, 2,34 Гц, 1 H), 5,79 (с, 1 H), 4,51-4,63 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 3,69-3,81 (м, 1 H), 2,76 (т, J=7,81 Гц, 2 H), 1,93-2,07 (м, 1 H), 1,74-1,88 (м, 1 H)
58		1-(3-амінопропіл)-6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	310,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,31 (тд, J=8,59, 3,12 Гц, 1 H), 7,14-7,23 (м, 2 H), 5,81 (с, 1 H), 4,51-4,64 (м, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 3,73-3,83 (м, 1 H), 2,77 (т, J=7,71 Гц, 2 H), 1,95-2,09 (м, 1 H), 1,77-1,91 (м, 1 H)
59		2-[6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	310,0	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 3,35 (ш с, 2 H) 3,83 (с, 3 H) 5,85-5,90 (м, 1 H) 7,03 (д, J=7,56 Гц, 1 H) 7,07 (ш с, 1 H) 7,19 (дд, J=9,15, 4,27 Гц, 1 H) 7,33 (ш с, 1 H) 7,38 (тд, J=8,72, 3,05 Гц, 1 H) 12,85 (ш с, 1 H)
60		6-(2-флуор-6-метоксифеніл)-1-(2-метоксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	311,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,08 (ш с, 1 H), 7,44 (ддд, J=8,30, 8,30, 6,80 Гц, 1 H), 6,82 (т, J=8,47 Гц, 1 H), 6,77 (д, J=8,47 Гц, 1 H), 5,88 (с, 1 H), 4,49-4,65 (м, 1 H), 3,88-3,97 (м, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,56-3,66 (м, 1 H), 3,45-3,54 (м, 1 H), 3,16 (с, 3 H)
61		1-(2-аміноетил)-6-(2-хлор-4-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	311,9	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,99 (ш с, 1 H), 7,74 (ш с, 3 H), 7,55 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 7,12 (дд, J=8,36, 2,09 Гц, 1 H), 5,91 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 4,53-4,71 (м, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,73-3,84 (м, 1 H), 2,92-3,08 (м, 1 H), 2,77-2,90 (м, 1 H)
62		1-(2-аміноетил)-6-(4-хлор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	312,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,34 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 7,27 (д, J=1,60 Гц, 1 H), 7,16 (дд, J=8,13, 1,72 Гц, 1 H), 5,83 (с, 1 H), 4,68-4,81 (м, 1 H), 4,01-4,12 (м, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 2,97-3,16 (м, 2 H)

63		1-(2-аміноетил)-6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	312,2	1,67 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
64		6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	313,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,76 (ш с, 1 H) 7,57 (дд, J=8,78, 2,68 Гц, 1 H) 7,42 (д, J=2,68 Гц, 1 H) 7,19 (д, J=9,03 Гц, 1 H) 5,83 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 5,18 (ш с, 1 H) 4,44-4,52 (м, 1 H) 3,83 (с, 3 H) 3,56-3,62 (м, 1 H) 3,53 (дт, J=13,66, 6,83 Гц, 1 H) 3,42 (ддд, J=10,12, 6,46, 3,90 Гц, 1 H)
65		6-(5-хлор-2-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	314,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,80 (ш с, 1 H), 8,38 (д, J=2,75 Гц, 1 H), 7,89 (д, J=2,75 Гц, 1 H), 5,93 (д, J=2,06 Гц, 1 H), 4,45-4,54 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 3,55-3,65 (м, 1 H), 3,36-3,51 (м, 2 H)
66		1-(2-метоксіетил)-6-(1-метил-1H-індол-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	316,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,90 (ш с, 1 H), 7,67 (д, J=7,79 Гц, 1 H), 7,31-7,42 (м, 2 H), 7,21 (дд, J=7,10, 7,10 Гц, 1 H), 6,65 (с, 1 H), 5,98 (с, 1 H), 4,71 (ш с, 1 H), 4,34 (ш с, 1 H), 3,72-3,84 (м, 1 H), 3,69 (с, 3 H), 3,43-3,58 (м, 1 H), 3,11 (с, 3 H)
67		1-(2-метоксіетил)-6-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	316,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,70 (ш с, 1 H), 7,50 (д, J=7,79 Гц, 1 H), 7,36-7,43 (м, 2 H), 7,33 (т, J=7,44 Гц, 1 H), 7,19-7,26 (м, 1 H), 5,99 (с, 1 H), 4,61 (ш с, 2 H), 3,88 (с, 3 H), 3,68 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,18 (с, 3 H)
68		2-[6-(1-бензотієн-3-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	318,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 7,99-8,12 (м, 1 H), 7,92 (с, 1 H), 7,77 (д, J=6,18 Гц, 1 H), 7,42-7,57 (м, 2 H), 6,02 (с, 1 H), 5,17-5,68 (м, 1 H), 3,77-4,25 (м, 1 H)
69		2-[6-(1-бензотієн-2-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	318,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,63 (ш с, 1 H), 7,97-8,04 (м, 1 H), 7,86-7,93 (м, 1 H), 7,61 (с, 1 H), 7,40-7,48 (м, 2 H), 7,34 (ш с, 1 H), 6,97 (ш с, 1 H), 6,03-6,11 (м, 1 H), 4,53-5,06 (м, 2 H)

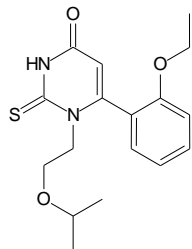
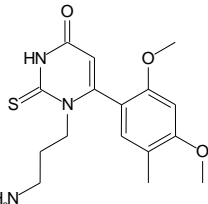
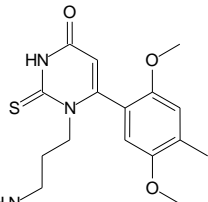
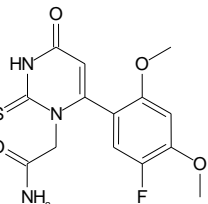
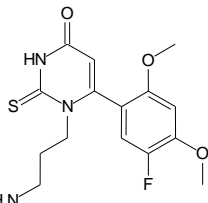
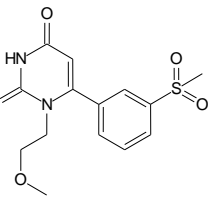
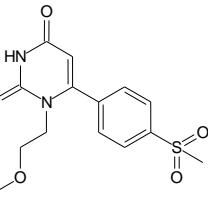
70		3-метокси-4-[3-(2-метоксіетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл]бензонітрил	318,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,46 (ш с, 1 H), 7,32-7,42 (м, 2 H), 7,20 (с, 1 H), 5,75 (с, 1 H), 4,71 (дт, J=14,20, 3,43 Гц, 1 H), 3,90 (с, 3 H), 3,80 (тд, J=9,79, 3,78 Гц, 1 H), 3,64 (ддд, J=14,20, 9,39, 4,35 Гц, 1 H), 3,36 (ддд, J=10,30, 4,35, 3,21 Гц, 1 H), 3,14 (с, 3 H)
71		1-(3-амінопропіл)-6-(1-бензотієн-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	318,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,90 (ш с, 1 H), 8,06-8,11 (м, 1 H), 7,95-8,01 (м, 1 H), 7,80 (с, 1 H), 7,73 (ш с, 3 H), 7,47-7,54 (м, 2 H), 6,16 (с, 1 H), 4,22-4,33 (м, 2 H), 2,60-2,70 (м, 2 H), 1,94-2,06 (м, 2 H)
72		1-(3-амінопропіл)-6-(1,3-бензотіазол-7-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону трифлуорацетат	319,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,98 (с, 1 H), 9,54 (с, 1 H), 8,29 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,72 (м, J=9,78 Гц, 2 H), 7,52 (ш с, 3 H), 6,10 (д, J=1,96 Гц, 1 H), 4,21-4,31 (м, 1 H), 3,49-3,82 (м, 3 H), 1,68-1,87 (м, 2 H)
73		6-(1-бензотієн-7-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	319,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,72 (ш с, 1 H), 7,94 (дд, J=8,01, 0,69 Гц, 1 H), 7,53 (д, J=5,50 Гц, 1 H), 7,49 (т, J=7,67 Гц, 1 H), 7,42 (д, J=5,50 Гц, 1 H), 7,33 (д, J=7,33 Гц, 1 H), 6,02 (с, 1 H), 4,55 (дт, J=14,03, 4,89 Гц, 1 H), 4,06 (дт, J=13,40, 6,58 Гц, 1 H), 3,65 (ддд, J=10,42, 6,98, 5,04 Гц, 1 H), 3,47 (дт, J=10,42, 5,09 Гц, 1 H), 3,07 (с, 3 H)
74		6-(1-бензотієн-4-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	319,4	¹ H ЯМР (301 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,85 (ш с, 1 H), 8,16 (т, J=4,48 Гц, 1 H), 7,90 (д, J=5,51 Гц, 1 H), 7,47 (д, J=4,36 Гц, 2 H), 7,37 (д, J=5,51 Гц, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 4,31 (ддд, J=13,31, 7,57, 5,74 Гц, 1 H), 3,84 (дт, J=13,37, 6,74 Гц, 1 H), 3,32-3,45 (м, 2 H), 2,82 (с, 3 H)
75		6-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	320,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,91 (ш с, 1 H), 8,14 (д, J=8,01 Гц, 1 H), 7,98 (д, J=7,79 Гц, 1 H), 7,61 (ддд, J=8,01, 7,10, 1,15 Гц, 1 H), 7,54 (ддд, J=7,80, 7,80, 0,90 Гц, 1 H), 6,27 (с, 1 H), 5,04 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 3,63 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 3,09 (с, 3 H)
76		1-(3-амінопропіл)-6-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	320,0	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,76 (ш с, 1 H), 7,71 (ш с, 3 H), 7,07 (с, 1 H), 6,93-7,02 (м, 2 H), 5,77 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 4,30 (с, 4 H), 4,03-4,18 (м, 2 H), 2,53-2,66 (м, 2 H), 1,76-1,93 (м, 2 H)

77		2-{2-[6-(2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}гуанідину гідрохлорид	320,0	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,85 (с, 1 H), 7,65 (ш т, J=6,10, 6,10 Гц, 1 H), 7,53 (тд, J=7,93, 1,46 Гц, 1 H), 7,32 (дд, J=7,56, 1,46 Гц, 1 H), 7,17 (д, J=8,29 Гц, 1 H), 7,07 (т, J=7,44 Гц, 2 H), 6,97 (ш с, 4 H), 5,80 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 4,54 (ш д, J=13,70 Гц, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,63 (м, J=9,03 Гц, 1 H), 3,53 (тд, J=9,33, 4,51 Гц, 1 H), 3,17-3,22 (м, 1 H)
78		6-(1,3-бензотіазол-7-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	320,4	¹ H ЯМР (301 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,97 (ш с, 1 H), 9,10 (с, 1 H), 8,27 (д, J=8,26 Гц, 1 H), 7,66 (т, J=7,80 Гц, 1 H), 7,44 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,01 (с, 1 H), 4,48 (дт, J=14,00, 4,82 Гц, 1 H), 4,11-4,32 (м, 1 H), 3,45-3,69 (м, 2 H), 3,06 (с, 3 H)
79		1-(2-аміноетил)-6-[2-(3-амінопропокси)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	321,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,57 (т, J=7,42 Гц, 1 H), 7,40 (д, J=6,83 Гц, 1 H), 7,22 (д, J=8,59 Гц, 1 H), 7,15 (т, J=7,03 Гц, 1 H), 5,83 (с, 1 H), 4,90-5,00 (м, 1 H), 4,26-4,35 (м, 1 H), 4,17-4,25 (м, 1 H), 4,02-4,13 (м, 1 H), 2,97-3,18 (м, 4 H), 2,08-2,20 (м, 2 H)
80		6-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	321,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,79 (ш с, 1 H), 7,00 (дд, J=8,24, 1,60 Гц, 1 H), 6,92 (т, J=7,90 Гц, 1 H), 6,79 (дд, J=7,56, 1,60 Гц, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 4,70 (дт, J=13,91, 4,84 Гц, 1 H), 4,29 (с, 4 H), 3,94 (дт, J=14,08, 6,93 Гц, 1 H), 3,70 (ддд, J=10,19, 7,67, 5,95 Гц, 1 H), 3,48 (ддд, J=10,25, 6,13, 4,24 Гц, 1 H), 3,16 (с, 3 H)
81		1-(2-аміноетил)-6-(2,4-диметокси-5-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	321,8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,85 (с, 1 H), 7,80 (ш с, 3 H), 7,11 (с, 1 H), 6,76 (с, 1 H), 5,75 (с, 1 H), 4,58-4,69 (м, 1 H), 3,88-3,95 (м, 1H), 3,89 (с, 4 H), 3,86 (с, 3 H), 2,82-2,95 (м, 2 H), 2,10 (с, 3 H):
82		1-(3-амінопропіл)-6-(3,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	322,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,76 (ш с, 1 H), 7,71 (ш с, 3 H), 7,13 (д, J=1,96 Гц, 1 H), 7,05 (д, J=5,38 Гц, 2 H), 5,81 (д, J=1,96 Гц, 1 H), 4,09-4,20 (м, 2 H), 3,82 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 2,53-2,62 (м, 2 H), 1,79-1,90 (м, 2 H)

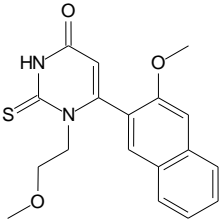
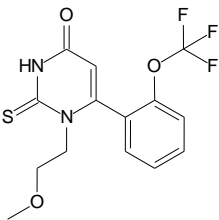
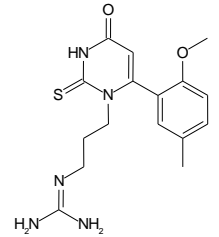
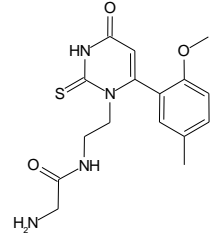
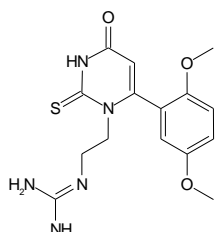
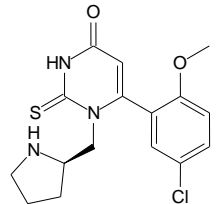
83		2-[6-(3,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	322,0	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,75 (ш с, 1 H), 7,46 (ш с, 1 H), 7,16 (ш с, 1 H), 7,00-7,09 (м, 2 H), 6,91-6,99 (м, 1 H), 5,81 (с, 1 H), 4,98-5,44 (м, 1 H), 3,94-4,29 (м, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 3,74 (с, 3 H)
84		1-(2-аміноетил)-6-(2,5-диметокси-4-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он гідрохлорид	322,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ 6,95 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,58-4,47 (м, 1H), 4,11-4,20 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 2,95-3,08 (м, 2H), 2,18 (с, 3H).
85		1-(3-амінопропіл)-6-(3,5-диметокси-феніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он гідрохлорид	322,0	3,567 хв. (Колонка: XBRIDGE-C18 4,6 × 7 5 мм 3,5μm; Рухома фаза-А=0,1 % ТФО в АСN, В=0,1 % ТФО У ВОДІ; Час(хв.)/% В=0/90, 0,8/90, 1,8/55, 3/5, 6,5/5,7/90 Швидкість потоку:0,8 мл/хв., Колонка Темп=40 °С; Розріджувач: CAN)
86		2-[6-(3,5-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	322,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,79 (ш с, 1 H), 7,46 (ш с, 1 H), 7,17 (ш с, 1 H), 6,62 (д, J=1,74 Гц, 1 H), 6,60 (с, 2 H), 5,83 (д, J=1,92 Гц, 1 H), 5,17 (ш с, 1 H), 4,08 (ш с, 1 H), 3,75 (с, 6 H)
87		1-(3-амінопропіл)-6-(2,5-диметокси-феніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	322,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,08-7,12 (м, 2 H), 6,93 (с, 1 H), 5,79 (с, 1 H), 4,47-4,62 (м, 1 H), 3,84-3,87 (м, 1 H), 3,83 (с, 3 H), 3,78 (с, 3 H), 2,76 (т, J=7,71 Гц, 2 H), 1,95-2,09 (м, 1 H), 1,78-1,93 (м, 1 H)
88		1-(3-амінопропіл)-6-[2-(2-гідроксіетокси) феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	322,2	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 1,81-1,92 (м, 1 H), 2,05 (dqд, J=13,4, 8,1, 5,6 Гц, 1 H), 2,76 (т, J=7,8 Гц, 2 H), 3,82-3,90 (м, 2 H), 3,90-4,02 (м, 1 H), 4,16 (ддд, J=11,0, 4,6, 3,7 Гц, 1 H), 4,20 (ддд, J=10,7, 5,9, 4,1 Гц, 1 H), 4,45-4,59 (м, 1 H), 5,82 (с, 1 H), 7,13 (т, J=7,4 Гц, 1 H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,35 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1 H), 7,55 (ддд, J=8,4, 7,6, 1,3 Гц, 1 H)
89		[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]оцтова кислота	323,1	2,09 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.

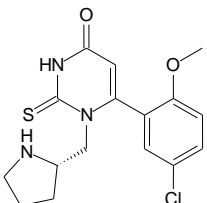
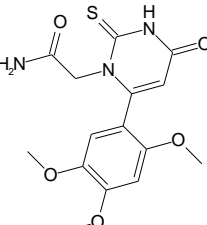
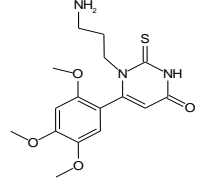
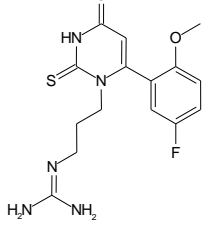
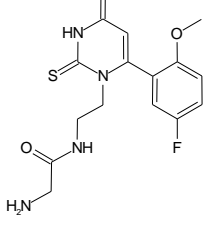
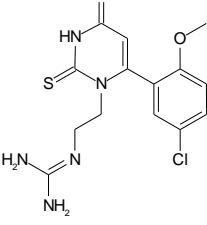
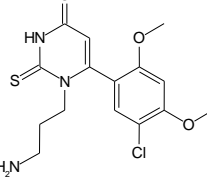
90		1-(2-аміно-етил)-6-(5-флуор-2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	325,9	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,88 (с, 1 H), 7,87 (ш с, 3 H), 7,32 (д, 1 H), 6,97 (д, 1 H), 5,82 (с, 1 H), 4,55-4,66 (м, 1 H), 3,95 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 3,83-3,92 (м, 1H), 2,87-2,98 (м, 2 H).
91		1-(3-амінопропіл)-6-(2-хлор-4-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	326,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 12,88 (с, 1 H), 7,66 (ш с, 3 H), 7,55 (д, $J=8,80$ Гц, 1 H), 7,27 (д, $J=2,45$ Гц, 1 H), 7,09 (дд, $J=8,80, 2,45$ Гц, 1 H), 5,89 (д, $J=1,96$ Гц, 1 H), 4,36-4,46 (м, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,57-3,63 (м, 1 H), 2,53-2,64 (м, 2 H), 1,86-1,95 (м, 1 H), 1,67-1,76 (м, 1 H)
92		1-(3-амінопропіл)-6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	326,3	^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.ч. 7,57 (дд, $J=9,03, 2,68$ Гц, 1 H), 7,44 (д, $J=2,44$ Гц, 1 H), 7,19 (д, $J=9,03$ Гц, 1 H), 5,83 (с, 1 H), 4,53-4,63 (м, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 3,75-3,84 (м, 1 H), 2,80 (т, $J=7,81$ Гц, 2 H), 1,98-2,08 (м, 1 H), 1,80-1,90 (м, 1 H)
93		1-(3-амінопропіл)-6-(5-хлор-2-метоксипіридин-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	326,9	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.ч. 8,37 (д, $J=2,45$ Гц, 1 H), 7,92 (д, $J=2,45$ Гц, 1 H), 5,90 (с, 1 H), 4,52-4,62 (м, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 3,74-3,85 (м, 1 H), 2,84 (т, $J=7,83$ Гц, 2 H), 1,98-2,09 (м, 1 H), 1,81-1,94 (м, 1 H)
94		6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-(3-гідроксипропіл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	327,0	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_3) δ м.ч. 7,51 (дд, $J=8,93, 2,52$ Гц, 1 H), 7,39 (д, $J=2,29$ Гц, 1 H), 7,14 (д, $J=8,93$ Гц, 1 H), 5,77 (с, 1 H), 4,52 (ддд, $J=13,91, 9,79, 4,69$ Гц, 1 H), 3,88 (с, 3 H), 3,78 (ддд, $J=14,43, 10,08, 5,27$ Гц, 1 H), 3,36 (т, $J=6,18$ Гц, 2 H), 1,82-1,96 (м, 1 H), 1,62-1,76 (м, 1 H)
95		1-(2-аміноетил)-6-(3-метокси-2-нафтил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	327,9	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 12,92 (д, $J=1,83$ Гц, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 7,90 (т, $J=7,33$ Гц, 2 H), 7,73 (ш с, 3 H), 7,53-7,59 (м, 2 H), 7,40-7,46 (м, 1 H), 5,92 (д, $J=2,29$ Гц, 1 H), 4,58-4,69 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 3,77-3,87 (м, 1 H), 2,79-2,99 (м, 2 H)
96		6-(5-хлор-2-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	328,0	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.ч. 9,79 (ш с, 1 H), 8,24 (д, $J=2,52$ Гц, 1 H), 7,54 (д, $J=2,52$ Гц, 1 H), 5,78 (д, $J=2,29$ Гц, 1 H), 4,76 (дт, $J=14,37, 2,89$ Гц, 1 H), 3,96 (с, 3 H), 3,86 (тд, $J=9,96, 3,43$ Гц, 1 H), 3,65 (ддд, $J=14,20, 9,85, 3,89$ Гц, 1 H), 3,36 (дт, $J=10,36, 3,52$ Гц, 1 H), 3,17 (с, 3 H)

97		1-(2-аміноетил)-6-(2-метокси-хінолін-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону трифлуорацетат	328,8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,92 (ш с, 1 H), 8,20 (с, 1 H), 7,83-7,65 (м, 6 H), 7,38 (т, 1 H), 6,01 (с, 1 H), 4,52-4,61 (м, 1 H), 3,70-3,80 (м, 1H), 3,68 (с, 3 H), 2,98-3,18 (м, 2 H).
98		1-(3-амінопропіл)-2-тіоксо-6-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	328,9	0,893 хв. Колонка: РХМС-Q Supelco 3 × 30 мм; Рухома фаза: від 0 % CH ₃ CN (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО) до 60 % CH ₃ CN (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО)
99		2-{4-оксо-2-тіоксо-6-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід	329,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,76 (с, 1H), 8,11 (с, 2H), 7,98 (д, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,22 (д, 1H), 3,79 (д, 1H):.
100		1-(2-гідроксіетил)-6-(3-метокси-2-нафтил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	329,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,80 (д, J=1,37 Гц, 1 H), 7,92 (с, 1 H), 7,88 (д, J=9,16 Гц, 2 H), 7,54 (ддд, J=8,13, 6,98, 0,92 Гц, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,41 (ддд, J=8,24, 6,87, 0,92 Гц, 1 H), 5,87 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,68 (ш с, 1 H), 4,47-4,58 (м, 1 H), 3,91 (с, 3H), 3,44-3,54 (м, 2H)
101		1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-6-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	330,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,77 (ш с, 1 H), 8,14 (с, 2 H), 8,05 (д, J=7,67 Гц, 1 H), 7,77 (тд, J=7,67, 2,09 Гц, 1 H), 7,60-7,71 (м, 2 H), 5,79 (с, 1 H), 4,32-4,44 (м, 1 H), 3,47-3,62 (м, 1 H), 3,36-3,46 (м, 1 H), 2,99 (с, 3 H)
102		6-(2-етоксифеніл)-1-(тетрагідро-фуран-2-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	333,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,25-10,39 (м, 1 H) 7,39-7,50 (м, 1 H) 7,30-7,36 (м, 1 H) 7,00-7,07 (м, 1 H) 6,88-6,99 (м, 1 H) 5,81-5,88 (м, 1 H) 4,68-4,77 (м, 1 H) 4,56-4,65 (м, 1 H) 4,05-4,14 (м, 2 H) 3,49-3,57 (м, 1 H) 3,34-3,44 (м, 1 H) 3,05-3,13 (м, 1 H) 1,90-2,01 (м, 1 H) 1,63-1,78 (м, 1 H) 1,40-1,49 (м, 1 H) 1,32-1,38 (м, 3 H) 1,23-1,32 (м, 1 H)
103		2-{3-[6-(2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}гуанідин	334,1	1,31 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.

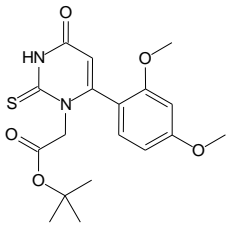
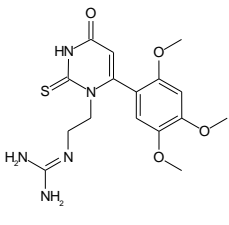
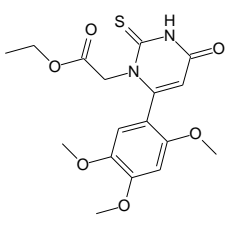
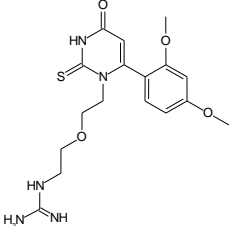
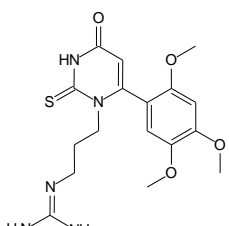
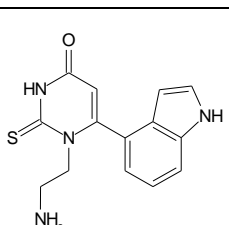
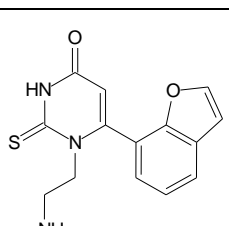
104		6-(2-етоксифеніл)-1-(2-ізопропоксиетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	335,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,15 (ш с, 1 H) 7,45 (ддд, J=8,29, 7,51, 1,76 Гц, 1 H) 7,24 (дд, J=7,51, 1,66 Гц, 1 H) 7,03 (ддд, J=7,41, 0,78 Гц, 1 H) 6,94 (д, J=8,39 Гц, 1 H) 5,83 (д, J=2,34 Гц, 1 H) 4,69 (ддд, J=13,46, 5,66, 4,10 Гц, 1 H) 4,10 (кв, J=6,89 Гц, 2 H) 3,68-3,85 (м, 2 H) 3,50 (ддд, J=9,71, 6,19, 3,61 Гц, 1 H) 3,43 (spt, J=6,05 Гц, 1 H) 1,37 (т, J=7,02 Гц, 3 H) 1,02 (дд, J=6,05, 1,76 Гц, 6 H)
105		1-(3-амінопропіл)-6-(2,4-диметокси-5-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	335,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 12,76 (с, 1H), 7,68 (ш с, 3H), 7,11 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,35-4,45 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,59-3,68 (м, 1H), 2,52-2,51 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,81-1,71 (м, 2H).
106		1-(3-амінопропіл)-6-(2,5-диметокси-4-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	336,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ 6,91 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,40-4,50 (м, 1H), 3,78-3,88 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 2,68 (т, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,89-1,94 (м, 1H), 1,76-1,86 (м, 1H).
107		2-[6-(5-флуор-2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	339,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,11 (ш с, 1 H), 6,94 (д, 1 H), 6,87 (д, 1 H), 6,83 (ш с, 1 H), 5,72 (ш с, 1 H), 5,41 (с, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 3,72-3,82 (м, 1 H).
108		1-(3-аміно-пропіл)-6-(5-флуор-2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	339,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,36 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,38-4,48 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,59-3,67 (м, 1H), 2,45-2,61 (м, 2H), 1,67-1,78 (м, 2H):.
109		1-(2-метоксіетил)-6-[3-(метилсульфоніл)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	341,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,70 (ш с, 1 H), 8,08 (д, J=7,79 Гц, 1 H), 8,03 (с, 1 H), 7,72 (дд, J=7,80, 7,80 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=7,33 Гц, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 4,30 (ш с, 2 H), 3,67 (ш с, 2 H), 3,22 (с, 3 H), 3,12 (с, 3 H)
110		1-(2-метоксіетил)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	341,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,08 (д, J=8,24 Гц, 2 H), 7,59 (д, J=8,24 Гц, 2 H), 5,81 (с, 1 H), 4,31 (ш с, 2 H), 3,66 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,21 (с, 3 H), 3,14 (с, 3 H)

111		1-(2-аміноетил)-6-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	342,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,87 (ш с, 1 H), 7,80 (ш с, 3 H), 7,48 (с, 1 H), 6,94 (с, 1 H), 5,84 (д, J=1,96 Гц, 1 H), 4,55-4,65 (м, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 3,71-3,80 (м, 1 H), 2,86-2,99 (м, 2 H)
112		2-[6-(3-метокси-2-нафтил)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	342,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 7,84 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 7,81 (д, J=7,79 Гц, 1 H), 7,79 (с, 1 H), 7,52 (ддд, J=8,24, 7,10, 1,14 Гц, 1 H), 7,35-7,44 (м, 2 H), 5,89 (с, 1 H), 5,42-5,70 (м, 1 H), 4,05-4,26 (м, 1 H), 3,98 (с, 3 H)
113		1-[(2S)-3-аміно-2-гідроксипропіл]-6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону трифлуор-ацетат	342,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,84 (с, 1 H), 7,69 (ш с, 3 H), 7,56 (дд, J=9,06, 2,79 Гц, 1 H), 7,29 (д, J=2,79 Гц, 1 H), 7,18 (д, J=9,06 Гц, 1 H), 5,87 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 5,74 (д, J=5,57 Гц, 1 H), 4,55-4,65 (м, 1 H), 4,21-4,34 (м, 1 H), 3,83 (с, 3 H), 3,13-3,23 (м, 1 H), 2,75-2,88 (м, 2 H)
114		1-[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропіл]-6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону трифлуорацетат	342,2	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,84 (с, 1 H), 7,69 (ш с, 3 H), 7,56 (дд, J=9,06, 2,79 Гц, 1 H), 7,29 (д, J=2,79 Гц, 1 H), 7,18 (д, J=9,06 Гц, 1 H), 5,87 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 5,74 (д, J=5,57 Гц, 1 H), 4,55-4,65 (м, 1 H), 4,21-4,34 (м, 1 H), 3,83 (с, 3 H), 3,13-3,23 (м, 1 H), 2,75-2,88 (м, 2 H)
115		1-(2-метоксіетил)-6-(1-метокси-2-нафтил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	343,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,54 (ш с, 1 H), 8,11-8,19 (м, 1 H), 7,86-7,95 (м, 1 H), 7,71 (д, J=8,47 Гц, 1 H), 7,61 (дд, J=6,30, 3,09 Гц, 2 H), 7,28 (д, J=8,47 Гц, 1 H), 5,96 (с, 1 H), 4,67-4,81 (м, 1 H), 4,02 (ддд, J=14,03, 8,30, 5,38 Гц, 1 H), 3,90 (с, 3 H), 3,68-3,78 (м, 1 H), 3,36 (дт, J=9,90, 4,78 Гц, 1 H), 3,06 (с, 3 H)
116		6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	343,0	1,942 хв. (Колонка:AQUITY ВЕН C-18,2,1 × 50 мм, 1,7 мкм; Рухома фаза:А-0,1 %FA в ACN, В-0,1 %FA у ВОДІ; Т/%В(хв.):0/90, 0,7/90, 2/55, 3/55, 3,8/5, 5,8/5, 6/90; Швидкість потоку: 0,5 мл/хв, Розріджувач:CAN)

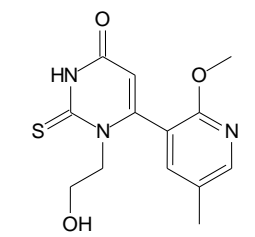
117		1-(2-метоксіетил)-6-(3-метокси-2-нафтил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	343,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,76 (ш с, 1 H), 7,80 (т, J=8,36 Гц, 2 H), 7,74 (с, 1 H), 7,55 (ддд, J=8,13, 7,10, 1,03 Гц, 1 H), 7,43 (ддд, J=8,07, 6,93, 1,03 Гц, 1 H), 7,21 (с, 1 H), 5,90 (д, J=2,06 Гц, 1 H), 4,67-4,77 (м, 1 H), 3,95 (с, 3 H), 3,70-3,86 (м, 2 H), 3,34-3,44 (м, 1 H), 3,07 (с, 3 H)
118		1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-6-[2-(трифлуорометокси)феніл]-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	347,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,79 (ш с, 1 H), 7,54-7,63 (м, 1 H), 7,35-7,48 (м, 3 H), 5,86 (с, 1 H), 4,57-4,73 (м, 1 H), 3,71-3,94 (м, 2 H), 3,38-3,49 (м, 1 H), 3,17 (с, 3 H)
119		2-{3-[6-(2-метокси-5-метилфеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}гуанідин	348,2	1,37 хв. Waters XBridge C18 4,6 × 50 мм, 5 мкм 95 %H ₂ O / 5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O / 95 %MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O / 95 %MeCN до 5,0 хв. Швидкість потоку: 2,0 мл/хв. NH ₄ OH 0,03 %. Швидкість потоку: 2 мл/хв.
120		N-[2-[6-(2-метокси-5-метилфеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил]-гліцинамиду гідрохлорид	349,2	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ м.ч. 7,37 (д, 1 H), 7,22 (с, 1 H), 7,06 (д, 1 H), 5,78 (с, 1 H), 4,81 (м, 1 H), 3,88 (с, 3 H), 3,86 (ш с, 0 H), 3,55 (м, 2 H), 3,45 (м, 2 H), 2,36 (с, 3 H)
121		2-[2-[6-(2,5-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-етил]гуанідину гідрохлорид	350,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 12,85 (с, 1 H), 7,61 (ш т, J=6,10, 6,10 Гц, 1 H), 7,07-7,12 (м, 2 H), 6,98 (ш с, 3 H), 6,93 (д, J=1,56 Гц, 1 H), 5,85 (д, J=2,15 Гц, 1 H), 4,54 (ш д, J=14,30 Гц, 1 H), 3,78 (с, 3 H), 3,76 (с, 3 H), 3,66-3,75 (м, 1 H), 3,47-3,60 (м, 1 H), 3,15-3,26 (м, 1 H)
122	ABS 	6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-[(2R)-піролідин-2-ілметил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	352	3,641 хв. Колонка: XBRIDGE-C18 4,6 × 75 мм 3,5 мкм; Рухома фаза- A=0,1 % FA в ACN, B=0,1 % FA у ВОДІ; Час(хв.)/% B=0/90, 0,8/90, 1,8/55, 3/5, 6,5/5,7/90; Швидкість потоку: 0,8мл/хв., Колонка Темп=40 °C; Розріджувач: CAN

123		6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-[(2S)-піролідин-2-ілметил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	352,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,99 (ш с, 1 H), 9,08 (ш с, 1 H), 8,14-8,52 (м, 1 H), 7,61-7,67 (м, 1 H), 7,50-7,58 (м, 1 H), 7,23-7,28 (м, 1 H), 5,92-6,00 (м, 1 H), 4,90-5,04 (м, 1 H), 3,83-3,88 (м, 3 H), 3,63-3,77 (м, 1 H), 2,98-3,20 (м, 3 H), 1,76-1,89 (м, 2 H), 1,62-1,75 (м, 2 H)
124		2-[4-оксо-2-тіоксо-6-(2,4,5-триметоксифеніл)-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	352,1	1,23 хв. Waters Atlantis dC18 5мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
125		1-(3-амінопропіл)-2-тіоксо-6-(2,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	352,1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,70-1,91 (м, 2 H) 2,53-2,60 (м, 2 H) 3,57 (с, 2 H) 3,69 (д, J=7,07 Гц, 1 H) 3,75 (с, 3 H) 3,83 (с, 3 H) 3,87 (с, 3 H) 4,42 (ш с, 1 H) 5,79 (д, J=1,95 Гц, 1 H) 6,82 (с, 1 H) 7,00 (с, 1 H) 7,86 (ш с, 2 H) 12,76 (с, 1 H)
126		2-{3-[6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}гуанідин	352,2	1,22 хв. Waters XBridge C18 4,6 × 50 мм, 5 мкм; 95 %H ₂ O / 5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O / 95 %MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O / 95 %MeCN до 5,0хв. Швидкість потоку: 2,0 мл/хв. NH ₄ OH 0,03 % Швидкість потоку: 2 мл/хв.
127		N-{2-[6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}гліцинаміду гідрохлорид	353,2	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ м.ч. 7,30 (тд, 1 H), 7,25 (дд, 1 H), 7,16 (дд, 1 H), 5,81 (с, 1 H), 4,79 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 3,82 (м, 1 H), 3,54 (м, 2 H), 3,45 (м, 2 H)
128		2-{2-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}гуанідину гідрохлорид	354,0	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,88 (с, 1 H), 7,63 (ш с, 1 H), 7,58 (дд, J=9,03, 2,68 Гц, 1 H), 7,39-7,41 (м, 1 H), 7,20 (д, J=9,03 Гц, 1 H), 7,00 (ш с, 4 H), 5,91 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 4,54 (ш д, J=13,40 Гц, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,59-3,67 (м, 1 H), 3,55 (дт, J=9,33, 4,97 Гц, 1 H), 3,17-3,25 (м, 1 H)
129		1-(3-амінопропіл)-6-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	356,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,78 (с, 1 H), 7,75 (ш с, 3 H), 7,49 (с, 1 H), 6,92 (с, 1 H), 5,83 (д, J=2,45 Гц, 1 H), 4,32-4,45 (м, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 3,59-3,70 (м, 1 H), 2,53-2,65 (м, 2 H), 1,66-1,88 (м, 2 H)

130		1-(2-{4-оксо-2-тіоксо-6-[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл}-етил)гуанідину гідрохлорид	357,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ 8,12 (д, 1Н), 7,91 (с, 2Н), 7,75 (т, 1Н), 7,55-7,59 (м, 2Н), 5,74 (с, 1Н), 4,40 (м, 1Н), 3,75 (м, 1Н), 3,55 (м, 1Н), 3,35 (м, 1Н).
131		2-{3-[6-(2,5-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл]пропіл}гуанідину трифлуорацетат	364,1	2,44 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
132		6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-(піперидин-4-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1Н)-ону гідрохлорид	366,0	3,639 хв. Колонка: XBRIDGE-C18 4,6 × 75 мм 3,5 мкм Рухома фаза-А=0,1 % FA в ACN, В=0,1 % FA у ВОДІ Час(хв.)/% В=0/90, 0,8/90, 1,8/55, 3/5, 6,5/5,7/90 Швидкість потоку: 0,8 мл/хв., Колонка Темп=40 °С; Розріджувач: МЕОН
133		2-{3-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл]-пропіл}гуанідин	368,1	1,38 хв. Waters XBridge C18 4,6 × 50 мм, 5 мкм 95 %H ₂ O / 5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O / 95 %MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O / 95 %MeCN до 5,0 хв. Швидкість потоку: 2,0 мл/хв. NH ₄ OH 0,03 % Швидкість потоку: 2 мл/хв.
134		N-{3-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл]пропіл}ацетамід	368,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,73 (с, 1 Н), 7,62 (т, J=6,0 Гц, 1 Н), 7,58 (дд, J=9,0, 2,7 Гц, 1 Н), 7,50 (д, J=2,7 Гц, 1 Н), 7,21 (с, 0 Н), 5,83 (д, J=2,1 Гц, 1 Н), 4,12-4,27 (м, 1 Н), 3,85 (с, 3 Н), 3,58-3,70 (м, 1 Н), 2,78 (кв, J=6,2 Гц, 2 Н), 1,65-1,75 (м, 0 Н), 1,61 (с, 3 Н), 1,46-1,58 (м, 1 Н)
135		N-{2-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл]-етил}гліцинамиду гідрохлорид	369,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м.ч. 7,54 (дд, 1 Н), 7,46 (д, 1 Н), 7,17 (д, 1 Н), 5,81 (с, 1 Н), 4,78 (м, 1 Н), 3,91 (с, 3 Н), 3,80 (м, 1 Н), 3,55 (м, 2 Н), 3,46 (т, 2 Н)
136		1-ціано-3-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл]-етил}гуанідин	375,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,17 (д, 1 Н), 6,70-6,88 (ш, 1 Н), 6,55-6,65 (м, 4 Н), 5,69 (с, 1 Н), 4,43-4,45 (м, 1 Н), 3,88 (с, 3 Н), 3,84 (с, 3 Н), 3,59-3,68 (м, 1 Н), 3,30-3,40 (м, 1Н), 3,16-3,17 (м, 1 Н).

137		трет-бутил [6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетат	379,1	2,59 хв. Waters XBridge C18 4,6 × 50 мм, 5 мкм 95 %H ₂ O / 5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O / 95 %MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O / 95 %MeCN до 5,0 хв. Швидкість потоку: 2,0 мл/хв. NH ₄ OH 0,03 % Швидкість потоку: 2 мл/хв.
138		2-{2-[4-оксо-2-тіоксо-6-(2,4,5-триметоксифеніл)-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-етил}гуанідину гідрохлорид	380,1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 12,80 (д, J=1,71 Гц, 1 H), 7,59 (т, J=6,10 Гц, 1 H), 6,98 (ш с, 4 H), 6,89 (с, 1 H), 6,80 (с, 1 H), 5,81 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 4,54 (ш д, J=14,15 Гц, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,77-3,81 (м, 1 H), 3,75 (с, 3 H), 3,53 (ддт, J=14,45, 8,72, 5,49, 5,49 Гц, 1 H), 3,15-3,25 (м, 1 H)
139		етил [4-оксо-2-тіоксо-6-(2,4,5-триметоксифеніл)-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетат	381,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,60 (ш с, 1 H), 6,71 (с, 1 H), 6,52 (с, 1 H), 5,86 (с, 1 H), 5,39 (ш д, J=17,40 Гц, 1 H), 4,24 (ш д, J=17,80 Гц, 1 H), 4,02-4,18 (м, 2 H), 3,93 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,79 (с, 3 H), 1,18 (т, J=7,13 Гц, 3 H)
140		1-(2-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етокси}етил)-гуанідину форміат	393,8	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ 8,38 (ш с, 1H), 7,21 (д, 1H), 6,66-6,62 (м, 2H), 5,73 (с, 1H), 4,82-4,76 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 7H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,57-3,51 (м, 1H), 3,44-3,40 (м, 2H), 3,27-3,22 (м, 2H).
141		2-{3-[4-оксо-2-тіоксо-6-(2,4,5-триметоксифеніл)-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-пропіл}гуанідину трифлуорацетат	394,1	1,60 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
142		1-(2-аміноетил)-6-(1H-індол-4-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону трифлуорацетат	270,1 [M-NH ₃ +1] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 11,13 (ш с, 1 H), 7,62 (д, J=8,01 Гц, 1 H), 7,44 (д, J=3,14 Гц, 1 H), 7,29 (т, J=7,66 Гц, 1 H), 7,13 (д, J=7,32 Гц, 1 H), 6,40 (д, J=2,44 Гц, 1 H), 5,93 (с, 1 H), 4,70-4,81 (м, 1 H), 4,32 (дт, J=14,28, 7,14 Гц, 1 H), 2,91-3,11 (м, 2 H)
143		1-(2-аміноетил)-6-(1-бензофуран-7-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	270,9 [M-NH ₃ +1] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 13,01 (ш с, 1 H), 8,13 (д, J=1,96 Гц, 1 H), 7,90 (дд, J=7,34, 1,96 Гц, 1 H), 7,67 (ш с, 3 H), 7,42-7,49 (м, 2 H), 7,14 (д, J=2,45 Гц, 1 H), 6,04 (с, 1 H), 4,57-4,73 (м, 1 H), 3,85-4,02 (м, 1 H), 3,03-3,09 (м, 1 H), 2,83-2,91 (м, 1 H)

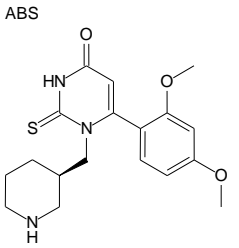
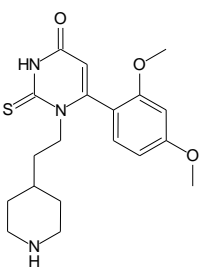
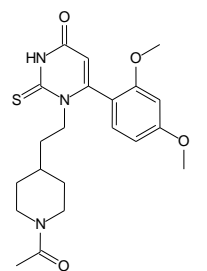
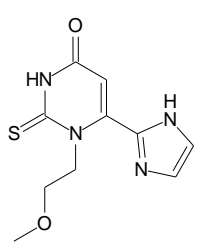
144		1-(2-аміноетил)-2-тіоксо-6-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	297,9 [M-NH ₃ +1] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ 8,11 (д, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,74 (т, 1H), 7,60 (д, 2H), 5,62 (с, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 3,05 (с, 1H).
145		2-[6-(5-хлор-2-метоксипіридин-3-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	325,0 [M-H] ⁻	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 8,31 (с, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 5,88 (с, 1 H), 5,56-5,72 (м, 1 H), 4,06-4,21 (м, 1 H), 3,95 (с, 3 H)
146		2-[6-(2,4-диметокси-5-метилфеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	358,0 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,55 (ш, 1 H), 7,31 (с, 1 H), 7,02 (с, 1 H), 6,92 (с, 1 H), 6,72 (с, 1 H), 5,72 (с, 1 H), 5,35 (ш с, 1 H), 3,93 (ш с, 1 H), 3,88 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 2,05 (с, 3 H).
147		2-[6-(2,5-диметокси-4-метилфеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	358,0 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ 6,86 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,57 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).
148		1-{3-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-пропіл}сечовина	367,2 [M-1] ⁻	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,72 (ш с, 1 H), 7,57 (дд, J=9,0, 2,7 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=2,7 Гц, 1 H), 7,19 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 5,75 (м, 1 H), 5,26 (с, 2 H), 4,26 (м, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,61 (м, J=10,0 Гц, 1 H), 2,72 (м, 2 H), 1,65 (м, 1 H), 1,49 (дд, J=11,6, 5,7 Гц, 1 H)
149		N-{3-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-пропіл}гліцинамід у гідрохлорид	381,2 [M-1] ⁻	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,29 (т, J=5,6 Гц, 1 H), 7,87-8,16 (м, 2 H), 7,60 (дд, J=9,0, 2,7 Гц, 1 H), 7,53 (д, J=2,7 Гц, 1 H), 7,23 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 4,17-4,32 (м, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,56-3,73 (м, 1 H), 3,34-3,42 (м, 2 H), 2,80-3,00 (м, 2 H), 1,74 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 1,55-1,64 (м, 1 H)

150		1-(2-гідроксіетил)-6-(2-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	293,8	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м.ч. 8,14 (м, 1 H), 7,59 (д, 1 H), 5,78 (д, 1 H), 4,71 (м, 1 H), 3,96 (д, 3 H), 3,85 (дт, 1 H), 3,70 (дт, 1 H), 3,59 (м, 1 H), 2,32 (с, 3 H).
-----	---	---	-------	--

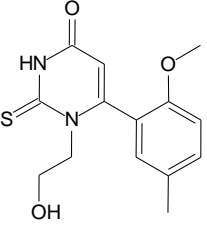
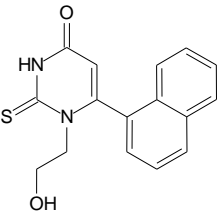
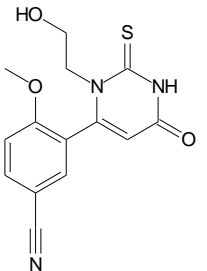
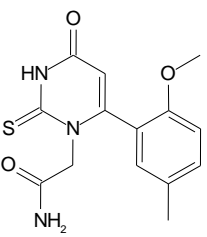
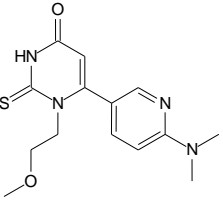
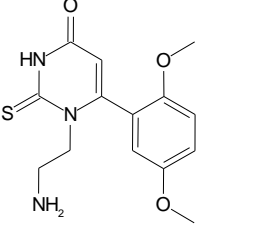
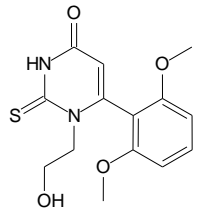
Наступні приклади з Таблиці 3 одержували з відповідного метилкетону, одержуючи проміжний бета-кетоестер як описано вище для одержань в частині щодо синтезу метилкетону, з наступним застосуванням інших способів, описаних в I. розділі Бета-кетоестерного синтезу, а також стандартних способів та методик, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

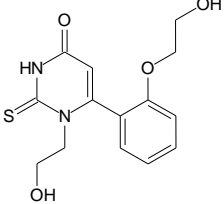
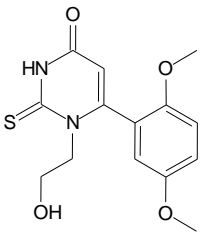
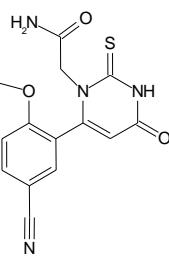
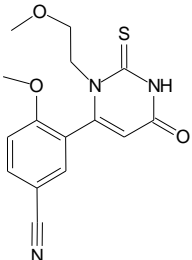
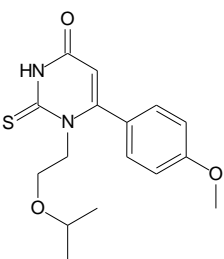
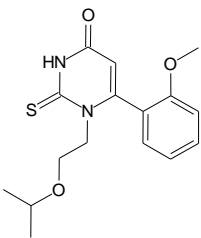
Таблиця 3

Приклади метилкетонowego синтезу

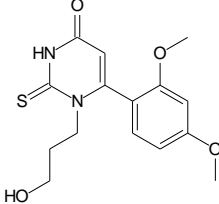
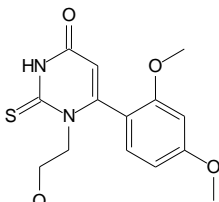
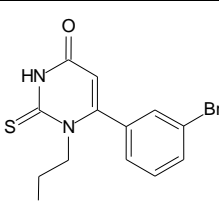
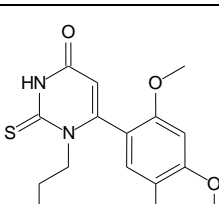
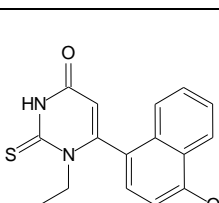
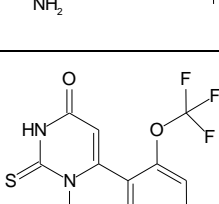
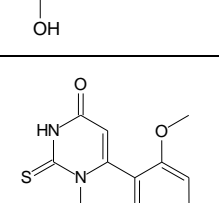
Приклад #	Структура	Назва сполуки	Мас. Спост.	¹ H ЯМР Спектральні дані або ВЕРХ час утримання та умови
151		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[(3R)-піперидин-3-ілметил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	362,0	3,653 хв. Колонка: XBRIDGE-C18 4,6 × 75 мм 3,5 мкм Рухом фаза- A=0,1 % FA в ACN, B=0,1 % FA у ВОДІ Час(хв)/% B=0/90, 0,8/90, 1,8/55, 3/5, 6,5/5, 7/90 Швидкість потоку: 0,8мл/хв., Колонка Темп=40 °C; Розріджувач: CAN
152		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(2-піперидин-4-ілетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	376,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ 7,26 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,56-4,67 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 3,72-3,80 (м, 1H), 3,22-3,25 (м, 2H), 2,82-2,89 (т, 2H), 1,63-1,75 (м, 3H), 1,341,48 (м, 2H), 1,08-1,29 (м, 2H).
153		1-[2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)етил]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	440,1 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ 7,25 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,52-4,65 (м, 1H), 4,27-4,35 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70-3,80 (м, 2H), 2,92-3,03 (м, 1H), 2,49-2,56 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,71-1,74 (м, 1H), 1,33-1,57 (м, 4H), 0,68-1,10 (м, 2H).
154		6-(1H-імідазол-2-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	253,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 7,26 (ш с, 2 H), 6,04 (с, 1 H), 4,84 (ш с, 2 H), 3,63 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 3,13 (с, 3 H)

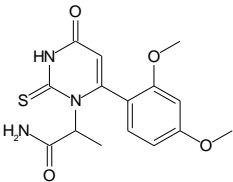
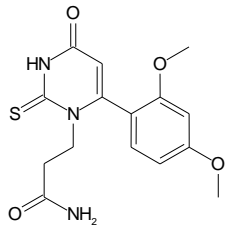
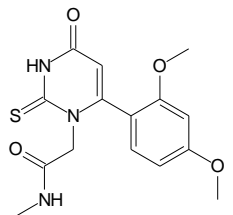
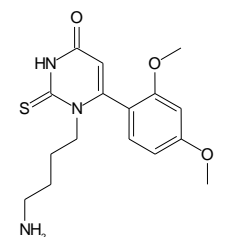
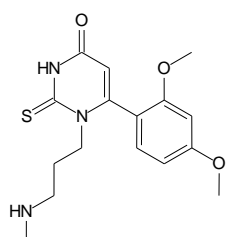
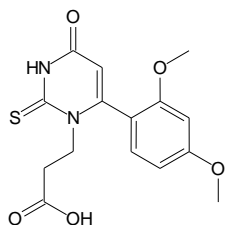
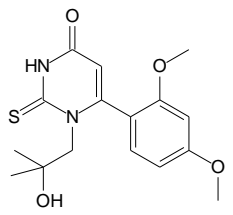
155		1-(2-гідроксіетил)-6-(3-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	279,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,43 (дд, J=7,80, 7,80 Гц, 1 H), 7,08 (ддд, J=8,47, 2,52, 0,92 Гц, 1 H), 7,04 (дд, J=2,29, 2,29 Гц, 1 H), 7,00 (ддд, J=7,80, 2,30, 0,92 Гц, 1 H), 5,79 (с, 1 H), 4,26-4,39 (м, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 3,77 (т, J=6,18 Гц, 2 H)
156		1-(2-гідроксіетил)-6-(2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	279,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,51 (ддд, J=8,24, 7,30, 1,80 Гц, 1 H), 7,25 (дд, J=7,56, 1,60 Гц, 1 H), 7,08 (ддд, J=7,60, 7,60, 0,90 Гц, 1 H), 7,00 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 5,86 (с, 1 H), 4,70-4,79 (м, 1 H), 3,83-3,91 (м, 5 H), 3,64-3,72 (м, 1 H)
157		6-(2,6-диметоксифеніл)-1-метил-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	279,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,00 (ш с, 1 H), 7,40 (т, J=7,79 Гц, 1 H), 6,62 (д, J=8,24 Гц, 2 H), 5,85 (с, 1 H), 3,80 (с, 6 H), 3,45 (с, 3 H)
158		6-(2-флуорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	281,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,54-7,63 (м, 1 H), 7,47 (ддд, J=7,60, 7,60, 1,80 Гц, 1 H), 7,35 (ддд, J=7,80, 7,80, 1,40 Гц, 1 H), 7,29 (ддд, J=9,85, 8,47, 0,92 Гц, 1 H), 5,86 (с, 1 H), 4,64 (дт, J=14,08, 4,64 Гц, 1 H), 3,99-4,12 (м, 1 H), 3,70 (ддд, J=10,53, 7,33, 5,04 Гц, 1 H), 3,48 (дт, J=10,42, 5,09 Гц, 1 H), 3,11 (с, 3 H)
159		1-(2-аміноетил)-6-(2-метокси-5-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	292	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,80-12,90 (м, 1 H) 7,95 (ш с, 3 H) 7,36 (дд, J=8,42, 1,83 Гц, 1 H) 7,18 (д, J=1,95 Гц, 1 H) 7,10 (д, J=8,54 Гц, 1 H) 5,78 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 4,54-4,65 (м, 1 H) 3,86-3,96 (м, 1 H) 3,81 (с, 3 H) 2,82-2,95 (м, 2 H) 2,29 (с, 3 H)
160		1-(2-метоксіетил)-6-(2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	293,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,53 (ддд, J=8,00, 8,00, 1,80 Гц, 1 H), 7,32 (дд, J=7,33, 1,83 Гц, 1 H), 7,14 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 7,09 (ддд, J=7,60, 7,60, 0,90 Гц, 1 H), 5,75 (с, 1 H), 4,71 (ддд, J=13,74, 5,95, 4,12 Гц, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 3,80-3,88 (м, 1 H), 3,68 (ддд, J=10,53, 7,79, 5,95 Гц, 1 H), 3,43 (ддд, J=10,42, 6,53, 4,12 Гц, 1 H), 3,08 (с, 3 H)

161		1-(2-гідроксіетил)-6-(2-метокси-5-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	293,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,71 (ш с, 1 H) 7,32 (ддд, J=8,39, 2,15, 0,59 Гц, 1 H) 7,14 (д, J=2,15 Гц, 1 H) 7,06 (д, J=8,39 Гц, 1 H) 5,72 (д, J=2,15 Гц, 1 H) 4,70 (т, J=5,56 Гц, 1 H) 4,43-4,51 (м, 1 H) 3,79 (с, 3 H) 3,55-3,64 (м, 1 H) 3,47-3,55 (м, 1 H) 3,38-3,46 (м, 1 H) 2,28 (с, 3 H)
162		1-(2-гідроксіетил)-6-(1-нафтил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	299,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,82 (ш с, 1 H), 7,99-8,13 (м, 2 H), 7,67-7,73 (м, 1 H), 7,52-7,66 (м, 4 H), 5,87 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 4,61 (ш с, 1 H), 4,23-4,37 (м, 1 H), 3,34-3,51 (м, 3 H)
163		3-[3-(2-гідроксіетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл]-4-метоксибензонітрил	304,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,80 (с, 1 H) 8,03 (дд, J=8,78, 1,95 Гц, 1 H) 7,82 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 7,36 (д, J=8,78 Гц, 1 H) 5,87 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 4,46-4,54 (м, 1 H) 3,92 (с, 3 H) 3,57-3,64 (м, 1 H) 3,38-3,49 (м, 2 H)
164		2-[6-(2-метокси-5-метилфеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	306,0	1,44 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 % MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
165		6-[6-(диметил-аміно)піридин-3-іл]-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	307,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 8,07 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 7,99 (дд, J=9,62, 2,29 Гц, 1 H), 7,28 (д, J=9,62 Гц, 1 H), 5,90 (с, 1 H), 4,40 (ш с, 2 H), 3,71 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,33 (с, 6 H), 3,26 (с, 3 H)
166		1-(2-аміноетил)-6-(2,5-диметокси-феніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	308,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,87 (с, 1 H) 7,93 (ш с, 3 H) 7,09-7,16 (м, 2 H) 7,03 (д, J=2,73 Гц, 1 H) 5,82 (д, J=1,95 Гц, 1 H) 4,54-4,64 (м, 1 H) 3,86-3,98 (м, 1 H) 3,79 (с, 3 H) 3,75 (с, 3 H) 2,85-2,97 (м, 2 H)
167		6-(2,6-диметокси-феніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	309,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,72 (ш с, 1 H), 7,45 (т, J=8,36 Гц, 1 H), 6,79 (д, J=8,47 Гц, 2 H), 5,71 (д, J=2,06 Гц, 1 H), 3,94 (т, J=7,21 Гц, 2 H), 3,76 (с, 6 H), 3,35 (т, J=7,56 Гц, 2 H)

168		6-[2-(2-гідрокси-етокси)феніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	309,1	1,57 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
169		6-(2,5-диметоксифеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	309,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,72 (с, 1 H) 7,06-7,11 (м, 2 H) 6,95 (д, J=2,44 Гц, 1 H) 5,77 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 4,72 (т, J=5,61 Гц, 1 H) 4,44-4,50 (м, 1 H) 3,77 (с, 3 H) 3,74 (с, 3 H) 3,51-3,64 (м, 2 H) 3,40-3,46 (м, 1 H)
170		2-[6-(5-ціано-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	317,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,76-3,94 (м, 2 H), 3,93 (с, 3 H), 5,92 (д, J=1,7 Гц, 1 H), 7,10 (ш с, 1 H), 7,31 (ш с, 1 H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,61 (с, 1 H), 8,03 (дд, J=8,7, 1,6 Гц, 1 H), 12,88 (ш с, 1 H)
171		4-метокси-3-[3-(2-метоксіетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідро-піримідин-4-іл]бензонітрил	318,1	2,34 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
172		1-(2-ізопропоксиетил)-6-(4-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	321,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,19 (ш с, 1 H) 7,29 (д, J=8,78 Гц, 2 H) 6,97 (д, J=8,97 Гц, 2 H) 5,84 (д, J=2,15 Гц, 1 H) 4,37 (т, J=5,46 Гц, 2 H) 3,87 (с, 3 H) 3,68 (т, J=5,66 Гц, 2 H) 3,47 (spt, J=6,08 Гц, 1 H) 1,06 (д, J=6,05 Гц, 6 H)
173		1-(2-ізопропоксиетил)-6-(2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	321,5	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,53 (ддд, J=8,39, 7,61, 1,76 Гц, 1 H) 7,33 (дд, J=7,41, 1,76 Гц, 1 H) 7,13 (д, J=8,58 Гц, 1 H) 7,08 (ддд, J=7,51, 7,51, 0,98 Гц, 1 H) 5,75 (с, 1 H) 4,69 (ддд, J=13,51, 6,58, 3,90 Гц, 1 H) 3,88 (с, 3 H) 3,78 (дт, J=13,61, 7,34 Гц, 1 H) 3,64-3,72 (м, 1 H) 3,50 (ддд, J=9,80, 7,07, 4,00 Гц, 1 H) 3,38 (spt, J=6,11 Гц, 1 H) 0,99 (дд, J=6,15, 2,44 Гц, 6 H)

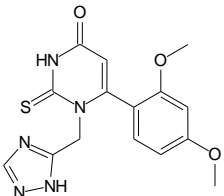
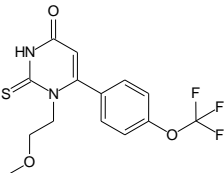
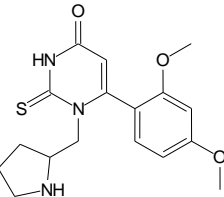
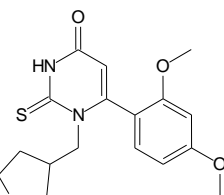
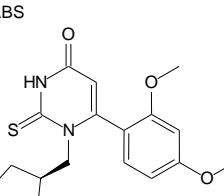
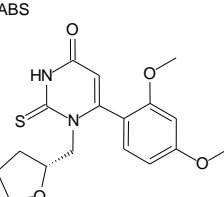
174		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	322,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,75 (с, 1 H) 7,31 (ш с, 1 H) 7,08 (д, J=8,54 Гц, 1 H) 6,98 (ш с, 1 H) 6,69 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 6,61 (дд, J=8,54, 2,20 Гц, 1 H) 5,74 (с, 1 H) 5,38 (ш с, 1 H) 3,87 (ш с, 1 H) 3,82 (с, 3 H) 3,81 (с, 3 H)
175		1-[(2R)-2-амінопропіл]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	322,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 7,21-7,31 (м, 1 H), 6,71 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 6,68 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 5,77-5,85 (м, 1 H), 5,10-5,24 (м, 1 H), 3,87-3,90 (м, 3 H), 3,83-3,86 (м, 3 H), 3,61-3,73 (м, 1 H), 3,47-3,59 (м, 1 H), 0,90-1,15 (м, 3 H)
176		1-[(2S)-2-амінопропіл]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	322,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 7,24-7,33 (м, 1 H), 6,67-6,76 (м, 2 H), 5,80-5,85 (м, 1 H), 5,13-5,25 (м, 1 H), 3,87-3,92 (м, 6 H), 3,51-3,76 (м, 2 H), 0,95-1,16 (м, 3 H)
177		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[2-(метиламіно)етил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону форміат	322,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 7,27 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,73 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,70 (дд, J=8,47, 2,52 Гц, 1 H), 5,81 (с, 1 H), 4,06-4,17 (м, 2 H), 3,90 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 2,99-3,16 (м, 2 H), 2,55 (с, 3 H)
178		1-(3-амінопропіл)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону форміат	322,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,29 (с, 1 H), 7,25 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 6,68 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,62 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 5,72 (с, 1 H), 4,31-4,45 (м, 2 H), 3,80 (с, 3 H), 3,79 (с, 3 H), 3,16-3,62 (м, 3 H), 2,39-2,44 (м, 2 H), 1,52-1,81 (м, 2 H)
179		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(2-гідроксипропіл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	323,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,57-9,72 (м, 1 H), 7,11-7,21 (м, 1 H), 6,45-6,60 (м, 2 H), 5,82 (дд, J=13,05, 2,52 Гц, 1 H), 4,41-4,93 (м, 1 H), 4,27-4,41 (м, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 3,82 (м, 3 H), 3,53-3,69 (м, 1 H), 0,94-1,05 (м, 3 H)
180		6-(2,6-диметоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	323,1	2,50 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.

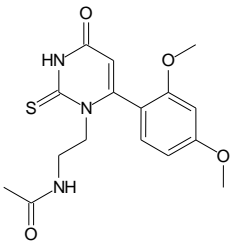
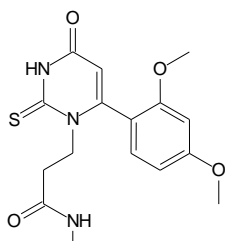
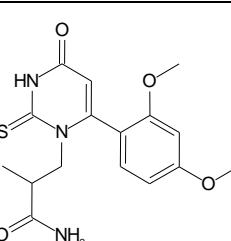
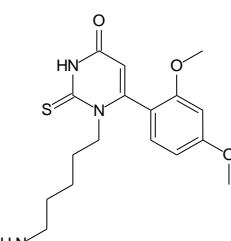
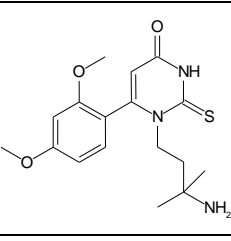
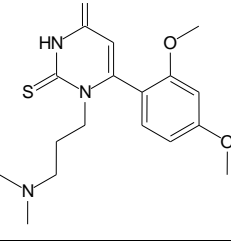
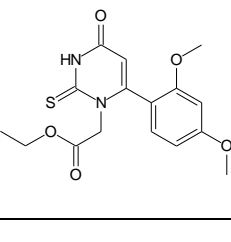
181		6-(2,4-диметокси- феніл)-1-(3- гідроксипропіл)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	323,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,46 (ш с, 1 H), 7,11 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,56 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 5,82 (д, J=2,75 Гц, 1 H), 4,64-4,75 (м, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,80-3,89 (м, 2H), 3,49 (т, J=5,72 Гц, 1 H), 1,56-1,83 (м, 2 H)
182		6-(2,4-диме- токсифеніл)-1-(2- метоксіетил)-2-тіоксо- 2,3-дигідропіримідин- 4(1H)-он	323,2	¹ H ЯМР (300МГц, CDCl ₃) 9,80 (ш, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,80 (д, J=2,1Гц, 1H), 4,70 (дт, J=13,5, 4,5 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,83-3,91 (м, 1H) 3,82 (с, 3H), 3,66-3,74 (м, 1H), 3,41-3,47 (м, 1H), 3,16 (с, 3H)
183		1-(2-аміноетил)-6-(3- бромфеніл)-2-тіоксо- 2,3-дигідропіримідин- 4(1H)-он гідрохлорид	M+1 (-NH ₂) = 311,0	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,88 (ш с, 1 H), 7,86 (ш с, 2 H), 7,82 (с, 1 H), 7,77 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 7,56 (м, 1 H), 7,51 (м, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 4,26 (ш с, 2 H), 2,94 (м, 2 H)
184		6-(5-флуор-2,4- диметоксифеніл)-1- (2-гідроксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	326,8	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м.ч. 7,12 (дд, 1 H), 6,85 (д, 1 H), 5,75 (д, 1 H), 4,60-4,73 (м, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 3,76-3,86 (м, 2 H), 3,56-3,65 (м, 1 H)
185		1-(2-аміноетил)-6-(4- метокси-1-нафтил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-ону гідрохлорид	327,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,92 (ш с, 1 H), 8,24 (дд, J=7,44, 1,95 Гц, 1 H), 7,73 (д, J=7,33 Гц, 1 H), 7,49-7,65 (м, 6 H), 7,08 (д, J=8,01 Гц, 1 H), 5,89 (с, 1 H), 4,47 (ддд, J=13,91, 8,87, 5,15 Гц, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 3,66-3,77 (м, 1 H), 2,82-2,91 (м, 1 H), 2,77 (ддд, J=12,31, 8,87, 6,30 Гц, 1 H)
186		1-(2-гідроксіетил)-2- тіоксо-6-[2- (трифлуормето- кси)феніл]-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	333,0	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,89 (ш с, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 3H), 5,89 (д, 1H), 4,74-4,67 (м, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,71-3,66 (м, 1H), 1,83 (с, 1H).
187		3-[6-(2,4-диме- токсифеніл)-4-оксо-2- тіоксо-3,4- дигідропіримідин- 1(2H)-іл]пропанімі- даміду трифлуорацетат	335,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,23 (д, J=8,22 Гц, 1 H), 6,71 (д, J=2,15 Гц, 1 H), 6,68 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1 H), 5,78 (с, 1 H), 4,97 (дт, J=14,57, 5,72 Гц, 1 H), 3,99-4,07 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 2,87 (ддд, J=14,48, 8,22, 5,50 Гц, 1 H), 2,62-2,72 (м, 1 H)

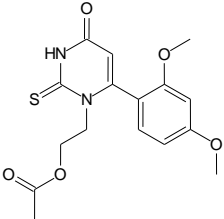
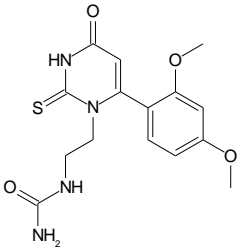
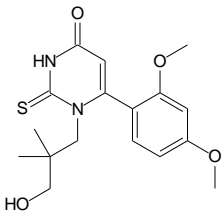
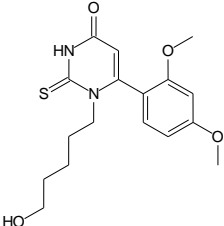
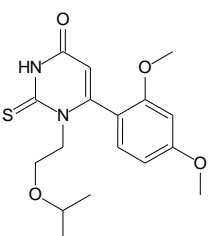
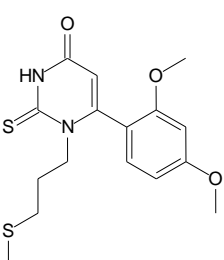
188		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропанамід	336,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,79 (ш с, 1 H), 7,11-7,25 (м, 1 H), 6,48-6,64 (м, 2 H), 5,85-5,91 (м, 1 H), 5,42-5,75 (м, 2 H), 4,35-4,76 (м, 1 H), 3,85-3,90 (м, 3 H), 3,81-3,85 (м, 3 H), 1,85 (м, J=6,87 Гц, 3 H)
189		3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропанамід	336,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,66 (ш с, 1 H), 7,23 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 7,21 (ш с, 1 H), 6,72 (ш с, 1 H), 6,67 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,60 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 5,69 (с, 1 H), 4,31-4,44 (м, 2 H), 3,79 (с, 3 H), 3,78 (с, 3 H)
190		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-N-метилацетамід	336,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,77 (ш с, 1 H), 7,75 (д, J=4,58 Гц, 1 H), 7,07 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,60 (дд, J=8,47, 2,06 Гц, 1 H), 5,75 (с, 1 H), 5,24-5,43 (м, 1 H), 3,87-3,99 (м, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 3,78-3,81 (м, 3 H), 2,45 (д, J=4,58 Гц, 3 H)
191		1-(4-амінобутил)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	335,9	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,73 (ш с, 1 H), 7,85 (ш с, 3 H), 7,31 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 6,72 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 6,66 (дд, J=8,36, 2,79 Гц, 1 H), 5,75 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 4,29-4,48 (м, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 3,45-3,50 (м, 1 H), 2,53-2,62 (м, 2 H), 1,38-1,66 (м, 2 H), 1,21-1,37 (м, 2 H)
192		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[3-(метиламіно)-пропіл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	336,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,75 (ш с, 1 H), 8,38 (ш с, 2 H), 7,28 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,69 (д, J=2,06 Гц, 1 H), 6,63 (дд, J=8,47, 2,29 Гц, 1 H), 5,73 (д, J=2,06 Гц, 1 H), 4,32-4,44 (м, 1 H), 3,80 (с, 6 H), 3,52-3,63 (м, 1 H), 3,28 (с, 3 H), 2,39 (т, J=4,92 Гц, 2 H), 1,63-1,92 (м, 2 H)
193		3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропанова кислота	337,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,76 (ш с, 1 H), 7,30 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 6,70 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,65 (дд, J=8,70, 2,29 Гц, 1 H), 5,74 (с, 1 H), 4,38-4,51 (м, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,82-3,87 (м, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 2,53-2,63 (м, 1 H), 2,40-2,48 (м, 1 H)
194		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	337,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,89 (ш с, 1 H), 7,21 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,58 (дд, J=8,70, 1,83 Гц, 1 H), 6,51 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 5,11-5,30 (м, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 3,84 (с, 3 H), 3,46-3,64 (м, 1 H), 1,11 (ш с, 3 H), 0,96 (ш с, 3 H)

195		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(3-гідрокси-2-метилпропіл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	337,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,07 (ш с, 1 H), 7,13 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 6,57 (дд, J=8,70, 2,29 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 4,95 (ш с, 2 H), 3,88 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 3,54 (дд, J=11,91, 3,21 Гц, 1 H), 3,34-3,41 (м, 1 H), 1,83 (ш с, 1 H), 0,62 (д, J=6,87 Гц, 3 H)
196		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(4-гідроксибутил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	337,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,20 (д, J=8,20 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=2,15 Гц, 1 H), 6,64 (дд, J=8,20, 2,34 Гц, 1 H), 5,71 (с, 1 H), 4,44-4,56 (м, 1 H), 3,85 (с, 6 H), 3,62-3,75 (м, 1 H), 3,32 (т, J=6,64 Гц, 2 H), 1,66-1,81 (м, 1 H), 1,40-1,56 (м, 1 H), 1,16-1,32 (м, 2 H)
197		1-[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропіл]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону трифлуорацетат	338,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,72-12,82 (м, 1 H), 7,61-7,74 (м, 3 H), 7,16-7,28 (м, 1 H), 6,59-6,75 (м, 2 H), 5,70-5,79 (м, 1 H), 5,60-5,65 (м, 1 H), 4,53-4,63 (м, 1 H), 4,21-4,31 (м, 1 H), 3,77-3,86 (м, 6 H), 2,72-2,85 (м, 2 H)
198		1-(2-аміноетил)-2-тіоксо-6-(2,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	338,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,79 (с, 1 H), 7,92 (ш с, 3 H), 6,99 (с, 1 H), 6,80 (с, 1 H), 5,76 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 4,55 (дт, J=13,96, 6,88 Гц, 1 H), 3,93 (дт, J=14,06, 7,03 Гц, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 3,70 (с, 3 H), 2,80-2,97 (м, 2 H)
199		1-(3-аміно-2-гідроксипропіл)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	338,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,69-12,76 (м, 1 H), 7,61-8,08 (м, 3 H), 7,13-7,26 (м, 1 H), 6,56-6,71 (м, 2 H), 5,65-5,76 (м, 1 H), 5,60 (м, J=4,90 Гц, 1 H), 4,55 (с, 1 H), 4,15-4,30 (м, 1 H), 3,74-3,84 (м, 6 H), 3,54-3,63 (м, 1 H), 2,61-2,95 (м, 2 H)
200		1-[(2S)-3-аміно-2-гідроксипропіл]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону трифлуорацетат	338,2	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,78 (м, 1 H), 7,63 (ш с, 3 H), 7,18-7,28 (м, 1 H), 6,60-6,75 (м, 2 H), 5,71-5,80 (м, 1 H), 5,58-5,66 (м, 1 H), 4,54-4,62 (м, 1 H), 4,08-4,23 (м, 1 H), 3,78-3,85 (м, 6 H), 3,23-3,41 (м, 1 H), 2,71-2,83 (м, 1 H), 2,38-2,45 (м, 1 H)
201		1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	339,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,33 (ш с, 1 H) 7,17 (ш с, 1 H) 6,58 (ш с, 1 H) 6,52 (д, J=7,22 Гц, 1 H) 5,88 (д, J=7,22 Гц, 1 H) 4,80-4,95 (м, 1 H) 4,60-4,73 (м, 1 H) 3,99-4,14 (м, 1 H) 3,87 (с, 3 H) 3,83 (с, 3 H) 3,23-3,68 (м, 4 H)

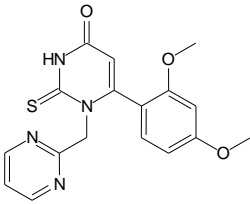
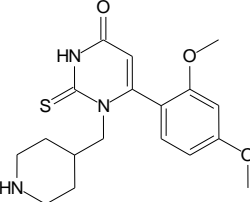
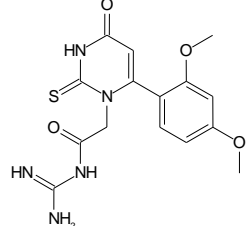
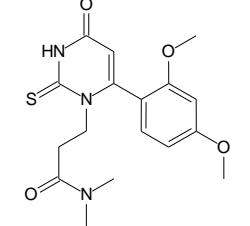
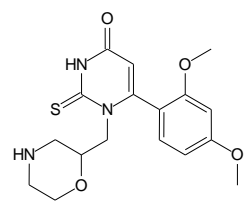
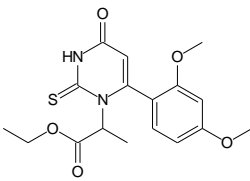
202		1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-6-(2,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	339,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,68 (с, 1 H), 6,95 (с, 1 H), 6,80 (с, 1 H), 5,74 (с, 1 H), 4,43-4,51 (м, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,71 (с, 3 H), 3,64-3,70 (м, 1 H), 3,49-3,56 (м, 1 H), 3,40-3,46 (м, 1 H)
203		1-[(2S)-2,3-дигідроксипропіл]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	339,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,33 (ш с, 1 H) 7,17 (ш с, 1 H) 6,58 (ш с, 1 H) 6,52 (д, J=7,22 Гц, 1 H) 5,88 (д, J=7,22 Гц, 1 H) 4,80-4,95 (м, 1 H) 4,60-4,73 (м, 1 H) 3,99-4,14 (м, 1 H) 3,87 (с, 3 H) 3,83 (с, 3 H) 3,23-3,68 (м, 4 H)
204		1-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	339,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,33 (ш с, 1 H) 7,17 (ш с, 1 H) 6,58 (ш с, 1 H) 6,52 (д, J=7,22 Гц, 1 H) 5,88 (д, J=7,22 Гц, 1 H) 4,80-4,95 (м, 1 H) 4,60-4,73 (м, 1 H) 3,99-4,14 (м, 1 H) 3,87 (с, 3 H) 3,83 (с, 3 H) 3,23-3,68 (м, 4 H)
205		2-[6-(4-метокси-1-нафтил)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	342,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,90 (ш с, 1 H), 8,25 (д, J=7,33 Гц, 1 H), 7,69-7,77 (м, 1 H), 7,56-7,68 (м, 2 H), 7,38-7,47 (м, 1 H), 7,23 (с, 1 H), 7,06 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,98 (ш с, 1 H), 5,92 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 5,10-5,35 (м, 2 H), 4,02 (с, 3 H)
206		6-(4-хлор-2,5-диметоксифеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	343	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,88 (ш с, 1 H), 7,03 (с, 1 H), 6,85 (с, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 4,73 (дт, J=14,20, 5,15 Гц, 1 H), 3,91-4,00 (м, 1 H), 3,87-3,90 (м, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,59-3,73 (м, 1 H), 1,95 (ш с, 1 H)
207		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(1H-піразол-5-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	345,1	¹ H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,48 (ш с, 1 H), 6,90 (д, J=8,05 Гц, 1 H), 6,62 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 6,46 (д, J=5,12 Гц, 1 H), 5,95-6,13 (м, 2 H), 5,77 (с, 1 H), 4,88-5,01 (м, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H)
208		2-[4-оксо-2-тіоксо-6-[2-(трифлуорметокси)феніл]-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	345,9	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₃) δ м.ч. 7,67 (ддд, J=7,7, 7,6, 2,0 Гц, 1 H), 7,46-7,52 (м, 3 H), 5,89 (с, 1 H), 5,50 (ш с, 1 H), 4,01 (ш с, 1H)

209		6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-1-(1H-1,2,4-триазол-5-ілметил)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	346,0	1,84 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
210		1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-6-[4-(трифлуорметокси)феніл]-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	347,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,53 (ш с, 1 H), 7,42 (д, J=8,70 Гц, 2 H), 7,34 (д, J=8,24 Гц, 2 H), 5,82 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,34 (ш с, 2 H), 3,67 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 3,20 (с, 3 H)
211		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(піролідин-2-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	348,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,89 (с, 1 H), 9,25 (ш с, 1 H), 8,08-8,71 (ш м, 1 H), 7,24-7,42 (м, 1 H), 6,74 (д, J=2,33 Гц, 1 H), 6,69 (дд, J=8,61, 2,09 Гц, 1 H), 5,80 (м, 1 H), 4,97-5,07 (м, 1 H), 3,81-3,88 (м, 6 H), 3,61-3,78 (м, 2 H), 2,96-3,17 (м, 2 H), 1,73-1,90 (м, 1 H), 1,65 (м, 2 H), 1,13-1,26 (м, 1 H)
212		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(піролідин-3-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	348,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,80 (с, 1 H), 8,77 (ш с, 2 H), 7,27-7,38 (м, 1 H), 6,73 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 6,67 (дд, J=8,36, 2,09 Гц, 1 H), 5,76-5,79 (м, 1 H), 4,60-4,75 (м, 1 H), 3,84 (ш с, 4 H), 3,57 (с, 3 H), 3,13-3,24 (м, 1 H), 3,01-3,13 (м, 1 H), 2,85-2,97 (м, 1 H), 2,70-2,83 (м, 1 H), 2,55-2,69 (м, 1 H), 1,81-1,95 (м, 1 H), 1,62-1,79 (м, 1 H)
213		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[(2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	349,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,59 (ш с, 1 H), 7,12-7,24 (м, 1 H), 6,56 (дд, J=8,24, 1,83 Гц, 1 H), 6,43-6,51 (м, 1 H), 5,75-5,82 (м, 1 H), 4,67 (дд, J=13,74, 2,29 Гц, 1 H), 4,53-4,62 (м, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,79-3,83 (м, 3 H), 3,54 (кв, J=7,20 Гц, 1 H), 3,39 (дд, J=13,28, 10,08 Гц, 1 H), 3,15 (кв, J=7,17 Гц, 1 H), 1,89-2,02 (м, 1 H), 1,64-1,80 (м, 1 H), 1,45-1,54 (м, 1 H), 1,23-1,35 (м, 1 H)
214		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	349,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,20-7,28 (м, 1 H) 6,63-6,68 (м, 2 H) 5,70-5,74 (м, 1 H) 4,71 (дд, J=14,07, 2,74 Гц, 1 H) 4,56-4,65 (м, 1 H) 3,84-3,88 (м, 6 H) 3,50-3,57 (м, 1 H) 3,43-3,50 (м, 1 H) 3,22 (дт, J=8,26, 6,72 Гц, 1 H) 1,93 (м, J=12,46, 7,89, 7,89, 6,16 Гц, 1 H) 1,64-1,77 (м, 1 H) 1,43-1,55 (м, 1 H) 1,31-1,40 (м, 1 H)

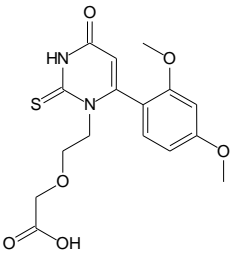
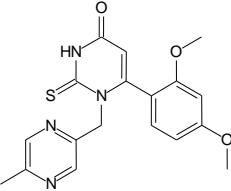
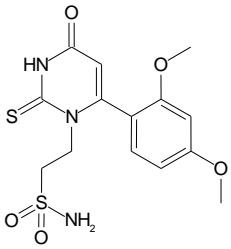
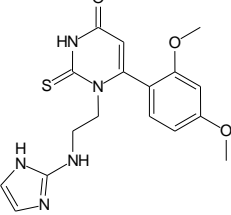
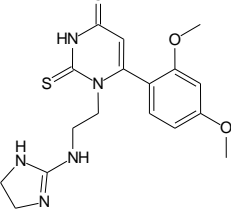
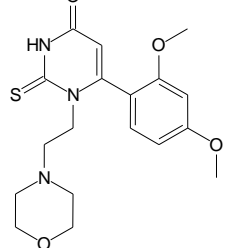
215		N-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-етил}ацетамід	350,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,70 (ш с, 1 H), 7,77 (т, J=5,95 Гц, 1 H), 7,20 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,61-6,70 (м, 2 H), 5,70 (с, 1 H), 4,50 (дт, J=13,40, 5,21 Гц, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,79 (с, 3 H), 3,59 (дт, J=13,62, 6,70 Гц, 1 H), 3,15-3,28 (м, 2 H), 1,67 (с, 3 H)
216		3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-N-метилпропанамід	350,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,63 (ш с, 1 H), 7,71 (ш с, 1 H), 7,25 (д, J=7,79 Гц, 1 H), 6,70 (с, 1 H), 6,64 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 5,72 (с, 1 H), 4,37-4,53 (м, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,35-3,44 (м, 2 H), 2,45 (д, J=4,58 Гц, 3 H)
217		3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-2-метилпропанамід	350,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,50-12,85 (м, 1 H) 7,15-7,34 (м, 2 H) 6,55-6,83 (м, 3 H) 5,64-5,77 (м, 1 H) 4,34-4,67 (м, 1 H) 3,75-3,89 (м, 6 H) 3,46-3,71 (м, 1 H) 2,75-3,13 (м, 1 H) 0,66-0,90 (м, 3 H)
218		1-(5-амінопентил)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	349,9	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,24 (д, J=7,81 Гц, 1 H), 6,69 (с, 1 H), 6,66 (д, J=8,00 Гц, 1 H), 5,75 (с, 1 H), 4,46-4,60 (м, 1 H), 3,87 (с, 6 H), 3,62-3,75 (м, 1 H), 2,83 (ш с, 2 H), 1,69-1,83 (м, 1 H), 1,41-1,57 (м, 3 H), 1,05-1,24 (м, 2 H)
219		1-(3-аміно-3-метилбутил)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	350,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,28 (д, 1 H), 6,71 (с, 1 H), 6,65 (д, 1 H), 5,76 (с, 1 H), 4,49 (ш с, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,50-3,60 (ш с, 1H), 1,82-1,95 (м, 1 H), 1,42-1,55 (м, 1 H), 0,89 (с, 3 H), 0,80 (с, 3 H):
220		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	350,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,76 (ш с, 1 H), 7,29 (д, J=8,47 Гц, 1 H), 6,70 (д, J=2,06 Гц, 1 H), 6,64 (дд, J=8,47, 2,06 Гц, 1 H), 5,74 (с, 1 H), 4,29-4,47 (м, 1 H), 3,80 (с, 6 H), 3,50-3,68 (м, 1 H), 3,41-3,51 (м, 1 H), 2,74 (ш с, 1 H), 2,55 (ш с, 6 H), 1,79-1,94 (м, 1 H), 1,63-1,78 (м, 1 H)
221		етил [6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетат	351,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,94 (с, 1 H), 7,11 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 6,70 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,63 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 5,83 (с, 1 H), 5,18-5,40 (м, 1 H), 4,16-4,31 (м, 1 H), 4,02 (dtt, J=10,88, 7,16, 7,16, 3,66, 3,66 Гц, 2 H), 3,82 (с, 6 H), 1,08 (т, J=7,10 Гц, 3 H)

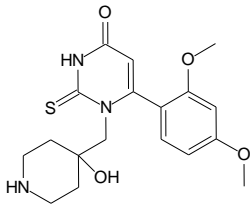
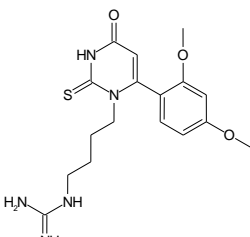
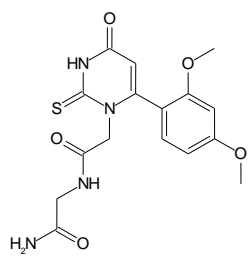
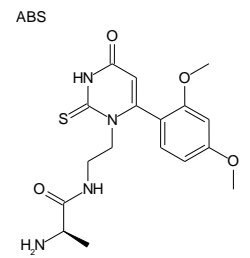
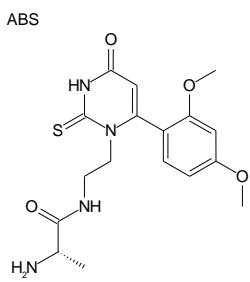
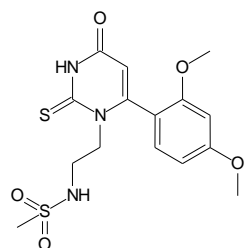
222		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етилацетат	351,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,78 (ш с, 1 H) 7,28 (д, J=8,54 Гц, 1 H) 6,70 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 6,67 (дд, J=8,29, 2,20 Гц, 1 H) 5,75 (с, 1 H) 4,70 (дт, J=14,70, 4,36 Гц, 1 H) 4,29 (ддд, J=11,95, 7,81, 4,39 Гц, 1 H) 4,02 (дт, J=11,71, 4,64 Гц, 1 H) 3,83 (с, 3 H) 3,82 (с, 3 H) 3,77-3,81 (м, 1 H) 1,91 (с, 3 H)
223		1-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-етил}сечовина	351,2	1,80 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
224		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	351,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 7,31 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,63-6,69 (м, 2 H), 5,76 (с, 1 H), 5,19 (д, J=15,11 Гц, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 3,50 (д, J=14,66 Гц, 1 H), 3,29 (д, J=10,53 Гц, 1 H), 3,05 (д, J=10,99 Гц, 1 H), 0,83 (с, 3 H), 0,66 (с, 3 H)
225		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(5-гідроксипентил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	351,1	¹ H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,22 (д, J=8,29 Гц, 1 H), 6,68 (д, J=1,95 Гц, 1 H), 6,66 (дд, J=8,29, 2,20 Гц, 1 H), 5,73 (с, 1 H), 4,44-4,57 (м, 1 H), 3,87 (с, 6 H), 3,61-3,71 (м, 1 H), 3,40 (т, J=6,46 Гц, 2 H), 1,68-1,79 (м, 1 H), 1,39-1,51 (м, 1 H), 1,25-1,36 (м, 2 H), 1,03-1,20 (м, 2 H)
226		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(2-ізопропоксиетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	351,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,58 (ш с, 1 H) 7,15 (д, J=8,40 Гц, 1 H) 6,55 (дд, J=8,40, 2,35 Гц, 1 H) 6,50 (д, J=2,35 Гц, 1 H) 5,79 (д, J=2,35 Гц, 1 H) 4,64-4,71 (м, 1 H) 3,87 (с, 3 H) 3,82 (с, 3 H) 3,69-3,81 (м, 2 H) 3,49 (ддд, J=9,58, 5,86, 3,13 Гц, 1 H) 3,46 (дт, J=12,31, 6,25 Гц, 1 H) 1,04 (дд, J=6,06, 1,37 Гц, 6 H)
227		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[3-(метилтіо)пропіл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	353,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 6,73 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 6,68 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1 H), 5,76 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 4,45 (ш с, 1 H), 3,84 (с, 6H), 3,70 (ш с, 1 H), 2,22 (тт, d=6,4, 6,4 Гц, 2 H), 1,85-1,91 (м, 1 H), 1,83 (с, 3 H), 1,59-1,65 (м, 1 H)

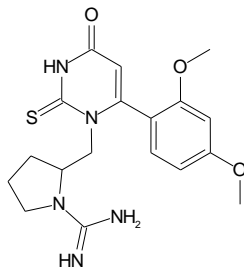
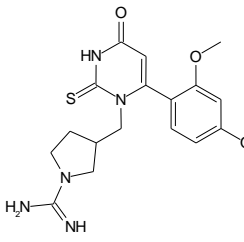
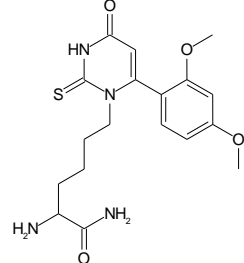
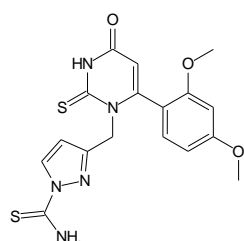
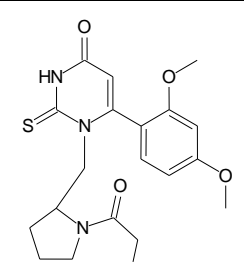
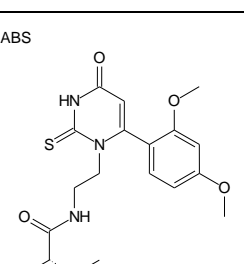
228		1-бензил-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	355,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,84 (ш с, 1 H), 7,14-7,22 (м, 3 H), 6,84-6,93 (м, 2 H), 6,72 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,44 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 6,34 (дд, J=8,47, 2,06 Гц, 1 H), 5,96 (д, J=16,03 Гц, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 4,94 (д, J=15,11 Гц, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,70 (с, 3 H)
229		2-[6-(4-хлор-2,5-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	356,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,20 (с, 1 H), 6,96 (с, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 4,65 (ш с, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H)
230		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	356,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,57 (ш с, 1 H), 8,43 (дд, J=4,58, 0,90 Гц, 1 H), 7,57 (ддд, J=7,60, 7,60, 1,80 Гц, 1 H), 7,11 (ддд, J=7,79, 5,04, 0,92 Гц, 1 H), 7,00 (д, J=7,79 Гц, 1 H), 6,88 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,43 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,32 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 6,02 (д, J=16,03 Гц, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 4,95 (д, J=16,49 Гц, 1 H), 3,79 (с, 3 H), 3,75 (с, 3 H)
231		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(піридин-3-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	356,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,56 (ш с, 1 H), 8,46 (дд, J=4,81, 1,60 Гц, 1 H), 7,97 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 7,51 (ддд, J=8,00, 1,80, 1,80 Гц, 1 H), 7,18 (ддд, J=8,01, 4,81, 0,92 Гц, 1 H), 6,79 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,46 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,42 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 5,88 (д, J=15,11 Гц, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 5,06 (д, J=15,57 Гц, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,68 (с, 3 H)
232		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(піридин-4-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	356,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 11,02 (ш с, 1 H), 8,48 (д, J=5,95 Гц, 2 H), 6,87 (д, J=5,95 Гц, 2 H), 6,77 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,36 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 5,88-5,90 (м, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 4,93-5,08 (м, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 3,66 (с, 3 H)
233		6-(4-хлор-2,5-диметоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	357,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,81 (ш с, 1 H), 7,27 (с, 1 H), 7,16 (с, 1 H), 5,83 (с, 1 H), 4,50 (дт, J=14,14, 5,41 Гц, 1 H), 3,79 (с, 3 H), 3,77 (с, 3 H), 3,66-3,75 (м, 1 H), 3,52 (дт, J=9,96, 6,93 Гц, 1 H), 3,33-3,39 (м, 1 H), 3,01 (с, 3 H)

234		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(піримідин-2-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	357,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,81 (ш с, 1 H), 8,59 (д, J=4,81 Гц, 2 H), 7,12 (т, J=4,81 Гц, 1 H), 6,91 (д, J=8,47 Гц, 1 H), 6,44 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 6,28 (дд, J=8,36, 1,95 Гц, 1 H), 6,21 (д, J=17,40 Гц, 1 H), 5,87 (с, 1 H), 4,94 (д, J=17,17 Гц, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 3,76 (с, 3 H)
235		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(піперидин-4-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	362,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,77 (д, J=1,86 Гц, 1 H), 8,66-8,77 (м, 1 H), 8,17-8,31 (м, 1 H), 7,32 (д, J=8,37 Гц, 1 H), 6,71 (д, J=2,33 Гц, 1 H), 6,67 (дд, J=8,37, 2,33 Гц, 1 H), 5,76 (д, J=2,33 Гц, 1 H), 4,51-4,77 (м, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 3,67-3,79 (м, 1 H), 3,03-3,20 (м, 2 H), 2,57-2,80 (м, 2 H), 1,98-2,16 (м, 1 H), 1,56-1,71 (м, 1 H), 1,38-1,52 (м, 1 H), 1,11-1,27 (м, 1 H), 0,78-0,99 (м, 1 H)
236		N-[аміно(іміно)-метил]-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетаміду трифлуорацетат	364,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,19 (д, J=8,41 Гц, 1 H), 6,68 (д, J=2,15 Гц, 1 H), 6,63 (дд, J=8,41, 2,35 Гц, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 5,44 (ш д, J=15,10 Гц, 1 H), 4,55 (ш д, J=17,40 Гц, 1 H), 3,88 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H)
237		3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-N,N-диметил-пропанамід	364,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,71 (ш с, 1 H), 7,30 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,70 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 6,65 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 5,74 (с, 1 H), 4,39-4,55 (м, 2 H), 3,82 (с, 6 H), 2,81 (с, 3 H), 2,69 (с, 3 H)
238		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(морфолін-2-ілметил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	364,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,19 (д, J=8,39 Гц, 1 H), 6,57-6,69 (м, 2 H), 5,73 (с, 1 H), 4,74 (дд, J=14,45, 2,15 Гц, 1 H), 4,33 (ддт, J=11,18, 8,44, 2,39 Гц, 1 H), 3,93 (дд, J=12,98, 3,61 Гц, 1 H), 3,84 (д, J=1,17 Гц, 6 H), 3,54-3,68 (м, 3 H), 3,13 (д, J=12,69 Гц, 1 H), 2,95 (тд, J=12,69, 3,90 Гц, 1 H), 2,67 (т, J=11,91 Гц, 1 H)
239		етил 2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропаноат	365,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,69-12,78 (м, 1 H), 7,09-7,31 (м, 1 H), 6,61-6,73 (м, 2 H), 5,75-5,83 (м, 1 H), 4,44-4,57 (м, 1 H), 3,91-4,18 (м, 2 H), 3,75-3,85 (м, 6 H), 1,67 (д, J=6,90 Гц, 3 H), 1,09-1,24 (м, 3 H)

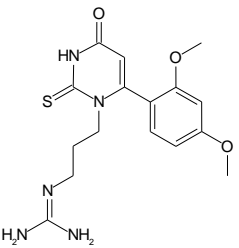
240		етил 3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропаноат	365,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,78 (с, 1 H), 7,29 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,71 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 6,66 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 5,75 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,43-4,58 (м, 1 H), 3,94 (кв, J=6,87 Гц, 2 H), 3,83-3,89 (м, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 2,59 (тд, J=10,19, 6,18 Гц, 2 H), 1,08 (т, J=7,10 Гц, 3 H)
241		N-(2-аміноетил)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетаміду гідрохлорид	364,8	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ 8,28 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,62 (дд, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,42-5,40 (м, 1H), 4,37-4,23 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,20-3,15 (м, 1H), 3,05-3,12 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 2H).
242		N~2~{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}гліцинамід	365,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ 7,14 (д, 1H), 6,55-6,60 (м, 2H), 5,65 (с, 1H), 4,55-4,62 (м, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,77 (с, 6H), 3,00 (с, 2H), 2,64-2,79 (м, 2H).
243		N-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}гліцину гідрохлорид	365,9	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,88 (ш, 1H), 7,26 (д, 1H), 6,66-6,74 (м, 2H), 5,78 (с, 1H), 4,76 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,83 (с, 6H), 3,70 (с, 2H), 3,02 (м, 2H).
244		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етилгліцинату тозилат	366,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 2,37 (с, 3 H), 3,71 (д, J=17,2 Гц, 1 H), 3,79 (д, J=17,2 Гц, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 4,04 (ддд, J=14,8, 6,8, 5,5 Гц, 1 H), 4,28 (дт, J=11,7, 5,3 Гц, 1 H), 4,51 (ддд, J=11,6, 6,7, 5,1 Гц, 1 H), 4,97 (дт, J=14,5, 5,0 Гц, 1 H), 5,78 (с, 1 H), 6,65-6,72 (м, 2 H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 2 H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 7,71 (д, J=8,2 Гц, 2 H)
245		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-{3-[(2-гідроксіетил)аміно]пропіл}-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	365,9	1,58 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0х в. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.

246		{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етоксиоцтова кислота	388,9 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ 7,25 (д, 1H), 6,64 (м, 2H), 5,73 (с, 1H), 4,74 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,75 (м, 3H), 3,61 (м, 1H).
247		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[(5-метилпіразин-2-іл)метил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	371,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,81 (ш с, 1 H), 8,34 (с, 1 H), 8,19 (с, 1 H), 6,98 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=2,06 Гц, 1 H), 6,42 (дд, J=8,36, 2,18 Гц, 1 H), 5,81 (д, J=16,26 Гц, 1 H), 5,78 (с, 1 H), 4,88 (д, J=16,72 Гц, 1 H), 3,72 (с, 3 H), 3,71 (ш с, 3 H), 2,39 (с, 3 H)
248		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етансульфон-амід	372,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,76 (ш с, 1 H), 7,26 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,92 (с, 2 H), 6,66 (д, J=2,06 Гц, 1 H), 6,61 (дд, J=8,47, 2,06 Гц, 1 H), 5,72 (д, J=1,60 Гц, 1 H), 4,57 (ш с, 1 H), 3,92-4,06 (м, 1 H), 3,79 (с, 3 H), 3,78 (с, 3 H), 3,08-3,29 (м, 2 H)
249		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[2-(1H-імідазол-2-іламіно)етил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	374,0	¹ H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,05 (д, J=8,29 Гц, 1 H) 6,71 (с, 2 H) 6,62 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 6,43 (дд, J=8,42, 2,07 Гц, 1 H) 5,77 (с, 1 H) 4,84 (ш с, 1 H) 3,90-3,93 (м, 1 H) 3,88 (с, 3 H) 3,84 (с, 3 H) 3,26-3,33 (м, 2 H)
250		1-[2-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іламіно)етил]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	376,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,21 (д, J=8,00 Гц, 1 H), 6,68-6,73 (м, 2 H), 5,79 (с, 1 H), 4,72-4,84 (м, 2 H), 3,89 (с, 6 H), 3,69-3,81 (м, 1 H), 3,57-3,67 (м, 2 H), 3,43-3,57 (м, 2 H), 3,23 (д, J=15,23 Гц, 1 H)
251		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(2-морфолін-4-ілетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	377,8	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,89 (ш с, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,56 (дд, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,68 (ш с, 1H), 3,81-3,85 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,58-3,65 (м, 4H), 2,52-2,66 (м, 2H), 2,28-2,38 (м, 4H).

252		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[(4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	378,1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,73 (ш с, 1 H), 8,63 (д, J=8,78 Гц, 1 H), 8,26 (д, J=10,00 Гц, 1 H), 7,25 (д, J=8,29 Гц, 1 H), 6,66 (с, 1 H), 6,63 (д, J=8,29 Гц, 1 H), 5,74 (д, J=1,46 Гц, 1 H), 5,24 (д, J=14,64 Гц, 1 H), 4,82 (ш с, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,47-3,53 (м, 1 H), 3,05 (д, J=11,95 Гц, 1 H), 2,97 (д, J=11,22 Гц, 1 H), 2,86 (кв, J=11,63 Гц, 2 H), 1,88 (тд, J=13,54, 3,90 Гц, 1 H), 1,55 (д, J=13,91 Гц, 1 H), 1,48 (тд, J=13,42, 4,15 Гц, 1 H), 1,29 (д, J=13,42 Гц, 1 H)
253		1-{4-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-бутил}гуанідин	378,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ 8,57 (ш, 1H), 7,25 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,58-4,61 (м, 1H), 3,70-3,72 (м, 1H), 3,02-3,06 (т, 2H), 1,76-1,78 (м, 1H), 1,52-1,55 (м, 1H), 1,33-1,40 (м, 2H).
254		N~2-~{[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетил}гліцинамід	305,1 [M- NHCH ₂ CONH ₂] +	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 3,69 (д, J=17,0 Гц, 1 H), 3,79 (д, J=17,0 Гц, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 4,34 (ш д, J=16,2 Гц, 1 H), 5,33 (ш д, J=14,9 Гц, 1 H), 5,81 (с, 1 H), 6,61 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1 H)
255		N-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}-D-аланінамід трифлуорацетат	379,2	7,51 хв. Chiralcel OD-H 4,6 мм × 25 см, 75 %CO ₂ /25 %MeOH (0,2 % iPrNH ₂). Швидкість потоку: 2,5 мл/хв.
256		N-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}-L-аланінамід трифлуорацетат	379,2	6,32 хв. Chiralcel OD-H 4,6 мм × 25 см, 75 %CO ₂ /25 %MeOH (0,2 % iPrNH ₂). Швидкість потоку: 2,5 мл/хв.
257		N-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}метансульфонамід	386,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,48 (ш с, 1 H), 7,21 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 6,61 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 5,85 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,62 (т, J=6,64 Гц, 2 H), 3,88 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 3,27-3,47 (м, 2 H), 2,86 (с, 3 H)

258		2-[[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]метил]піролідин-1-карбоксімідаміду трифлуорацетат	390,1	1,72 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
259		3-[[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]метил]піролідин-1-карбоксімідаміду трифлуорацетат	390,1	1,69 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
260		6-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]норлейцинаміду гідрохлорид	393,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,23 (д, J=8,20 Гц, 1 H), 6,68 (д, J=2,15 Гц, 1 H), 6,66 (дд, J=8,39, 2,54 Гц, 1 H), 5,75 (с, 1 H), 4,48-4,59 (м, 1 H), 3,87 (с, 6 H), 3,75-3,81 (м, 1 H), 3,65-3,74 (м, 1 H), 1,73-1,83 (м, 1 H), 1,63-1,73 (м, 2 H), 1,45-1,57 (м, 1 H), 1,14-1,25 (м, 2 H)
261		3-[[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]метил]-1H-піразол-1-карботіоамід	404,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,81 (д, J=1,71 Гц, 1 H), 9,86 (с, 1 H), 9,11 (с, 1 H), 8,47 (д, J=2,93 Гц, 1 H), 7,20 (д, J=8,54 Гц, 1 H), 6,63 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 6,51 (дд, J=8,29, 2,20 Гц, 1 H), 6,32 (д, J=2,93 Гц, 1 H), 5,80 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 5,77 (д, J=17,08 Гц, 1 H), 4,78 (д, J=16,34 Гц, 1 H), 3,77 (с, 3 H), 3,75 (с, 3 H)
262		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[(1-гліцилпіролідин-2-іл)метил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	405,1	0,83 хв. Колонка: Xtimate C18, 2,1 × 30 мм, 3 мкм; Рухома фаза: від 10 % MeCN (0,06 % ТФО) у воді (0,06 % ТФО) до 80 % MeCN (0,06 % ТФО) у воді (0,06 % ТФО); довжина хвили; 220 нм
263		N-[2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил]-L-аланінамід трифлуорацетат	407,3	5,74 хв. Колонка: XBRIDGE-C18 4,6 мм × 150мм 5 мкм Рухома фаза- A=0,1 % ТФО в MeCN, B=0,1 % ТФО у ВОДІ: Фаза A=5 % to 1,5 хв., лінійний до 100 % до 10 хв. Швидкість потоку = 1,5 мл/хв.

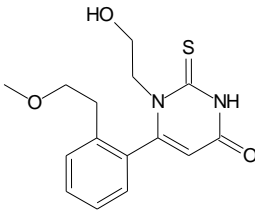
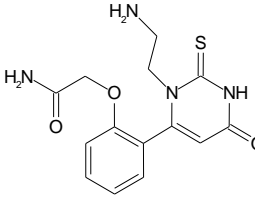
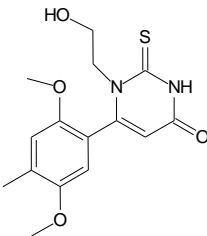
264		1-(2-аміноетил)-6-(3-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	278,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,87 (ш с, 1 H), 7,81 (ш с, 3 H), 7,46 (т, J=7,67 Гц, 1 H), 7,10-7,17 (м, 2 H), 7,07 (д, J=7,67 Гц, 1 H), 5,82 (с, 1 H), 4,31 (т, J=6,62 Гц, 2 H), 3,81 (с, 3 H), 2,90-3,01 (м, 2 H)
265		1-(3-амінопропіл)-6-(3-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	292,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,80 (с, 1 H), 7,73 (ш с, 3 H), 7,45 (дд, J=9,05, 7,58 Гц, 1 H), 7,09-7,13 (м, 2 H), 7,07 (д, J=7,83 Гц, 1 H), 5,82 (д, J=1,96 Гц, 1 H), 4,02-4,14 (м, 2 H), 3,81 (с, 3 H), 2,53-2,59 (м, 2 H), 1,79-1,90 (м, 2 H)
266		1-аліл-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	305,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,35 (ш с, 1 H), 7,04 (д, J=8,19 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=2,34 Гц, 1 H), 6,47-6,50 (м, 1 H), 5,82 (д, J=2,15 Гц, 1 H), 5,72 (ддт, J=16,78, 10,93, 5,46, 5,46 Гц, 1 H), 5,21 (дд, J=15,80, 5,07 Гц, 1 H), 5,04 (дд, J=10,34, 0,98 Гц, 1 H), 4,77 (дд, J=17,27, 0,88 Гц, 1 H), 4,24 (дд, J=15,80, 6,05 Гц, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,79 (с, 3 H)
267		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[(2R)-піролідин-2-ілметил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	348,1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,89 (ш с, 1 H), 9,25-9,43 (м, 1 H), 8,74 (ш с, 1 H), 7,25-7,43 (м, 1 H), 6,73 (д, J=1,46 Гц, 1 H), 6,68 (дд, J=8,42, 1,83 Гц, 1 H), 5,73-5,85 (м, 1 H), 4,96-5,08 (м, 1 H), 3,80-3,88 (м, 6 H), 3,61-3,77 (м, 1 H), 3,42-3,53 (м, 1 H), 2,93-3,15 (м, 2 H), 1,73-1,90 (м, 1 H), 1,50-1,73 (м, 2 H), 1,14-1,25 (м, 1 H)
268		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[(2S)-піролідин-2-ілметил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	348,1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,89 (ш с, 1 H), 9,25-9,43 (м, 1 H), 8,74 (ш с, 1 H), 7,25-7,43 (м, 1 H), 6,73 (д, J=1,46 Гц, 1 H), 6,68 (дд, J=8,42, 1,83 Гц, 1 H), 5,73-5,85 (м, 1 H), 4,96-5,08 (м, 1 H), 3,80-3,88 (м, 6 H), 3,61-3,77 (м, 1 H), 3,42-3,53 (м, 1 H), 2,93-3,15 (м, 2 H), 1,73-1,90 (м, 1 H), 1,50-1,73 (м, 2 H), 1,14-1,25 (м, 1 H)
269		1-[2-(2-аміноетокси)етил]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону гідрохлорид	352,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,78 (ш с, 1 H), 7,73 (ш с, 3 H), 7,29 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 6,72 (с, 1 H), 6,66 (дд, J=8,36, 2,09 Гц, 1 H), 5,76 (д, J=2,09 Гц, 1 H), 4,55-4,68 (м, 1 H), 3,83 (с, 6 H), 3,70-3,79 (м, 1 H), 3,47-3,56 (м, 2 H), 3,34-3,41 (м, 2 H), 2,80-2,90 (м, 2 H)

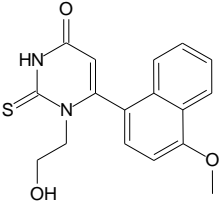
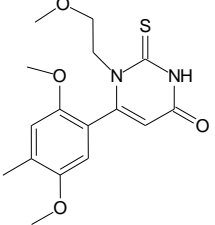
270		2-{3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}гуанідину трифлуорацетат	364,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,22 (д, J=8,41 Гц, 1 H), 6,68 (д, J=1,96 Гц, 1 H), 6,65 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1 H), 5,76 (с, 1 H), 4,51-4,63 (м, 1 H), 3,86 (с, 6 H), 3,75-3,83 (м, 1 H), 2,98-3,09 (м, 2 H), 1,86-2,00 (м, 1 H), 1,67-1,79 (м, 1 H)
-----	---	--	-------	---

Наступні приклади з Таблиці 4 одержували з відповідних арилгалогенідів, одержуючи проміжні бета-кетоестери, як описано вище для одержань в арилгалогенідній частині з наступним застосуванням способів, описаних в І. Бета-кетоестерному розділі, а також стандартних способів та методик, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Таблиця 4

Приклади з арилгалогенідного синтезу

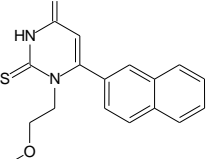
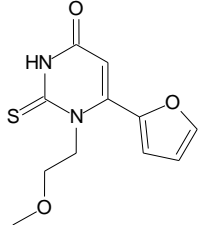
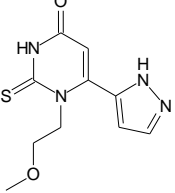
Приклад #	Структура	Назва сполуки	Мас. Спост.	¹ H ЯМР Спектральні дані або ВЕРХ час утримання та умови
271		1-(2-гідроксіетил)-6-[2-(2-метоксіетил)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	306,9	¹ H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,31 (ш с, 1 H), 7,48 (дд, J=7,80, 7,80 Гц, 1 H), 7,42 (д, J=7,81 Гц, 1 H), 7,35 (дд, J=7,60 Гц, 1 H), 7,25 (д, J=7,81 Гц, 1 H), 5,88 (с, 1 H), 4,57 (дт, J=13,80, 5,80 Гц, 1 H), 3,92 (дт, J=14,00, 5,90 Гц, 1 H), 3,75-3,85 (м, 2 H), 3,61 (т, J=6,46 Гц, 2 H), 3,31 (с, 3 H), 2,88 (дт, J=14,45, 7,04 Гц, 1 H), 2,73 (дт, J=14,45, 5,95 Гц, 1 H)
272		2-{2-[3-(2-аміноетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл]феноксі}ацетаміду трифлуорацетат	320,9	¹ H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 3,11-3,20 (м, 1 H) 3,26-3,33 (м, 1 H) 4,46 (дт, J=13,72, 6,92 Гц, 1 H) 4,65 (д, J=6,10 Гц, 1 H) 4,70-4,81 (м, 2 H) 5,89 (с, 1 H) 7,08 (д, J=8,54 Гц, 1 H) 7,19 (т, J=7,56 Гц, 1 H) 7,40 (дд, J=7,32, 1,22 Гц, 1 H) 7,54-7,60 (м, 1 H)
273		6-(2,5-диметокси-4-метилфеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	323,2	¹ H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 6,97 (с, 1 H), 6,88 (с, 1 H), 5,78 (с, 1 H), 4,61-4,71 (м, 1 H), 3,85-3,91 (м, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,79-3,81 (м, 1 H), 3,59-3,67 (м, 1 H), 2,28 (с, 3 H)

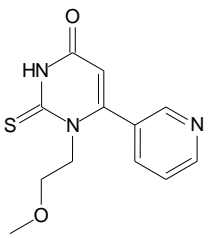
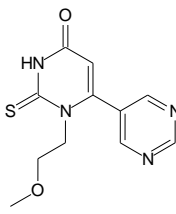
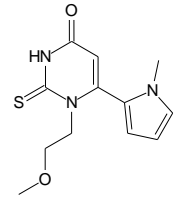
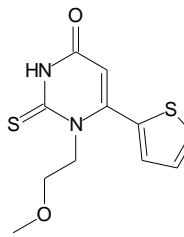
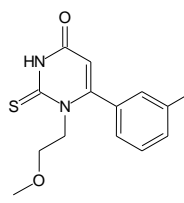
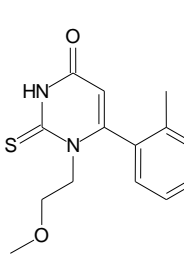
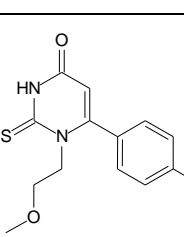
274		1-(2-гідроксietил)-6-(4-метокси-1-нафтил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	329,0	2,53 хв Waters Atlantis dC18 5мкм 4,6 × 50мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв, Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв
275		6-(2,5-диметокси-4-метилфеніл)-1-(2-метоксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	337,1	2,79 хв. Waters Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 %MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % ТФО). Швидкість потоку: 2 мл/хв.

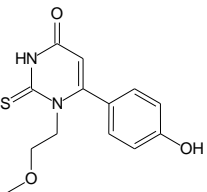
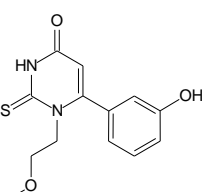
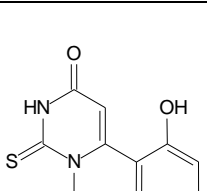
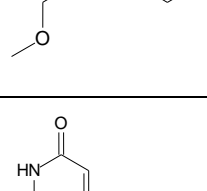
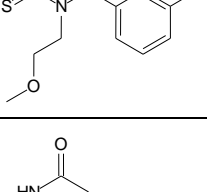
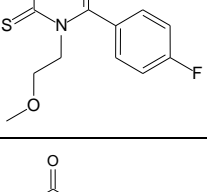
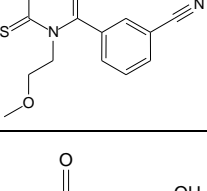
Наступні приклади з Таблиці 5 одержували з 6-йод-1-(2-метоксietил)-2-(метилтіо)піримідин-4(1H)-он та відповідного арилборонату, як описано вище для одержань, та за методиками з частини Сузукі синтезу, а також за стандартними способами та методиками, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

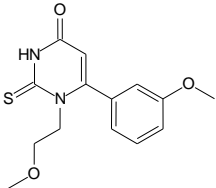
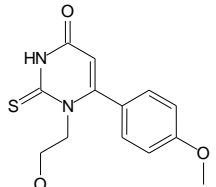
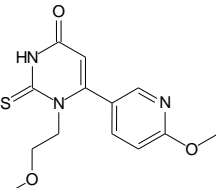
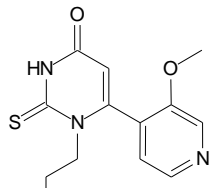
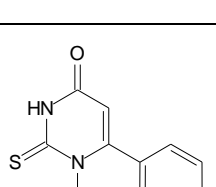
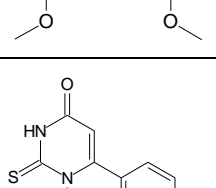
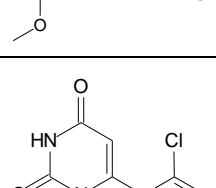
Таблиця 5

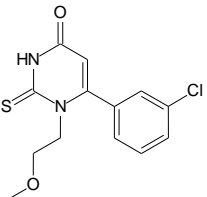
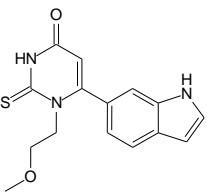
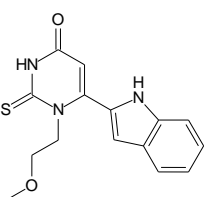
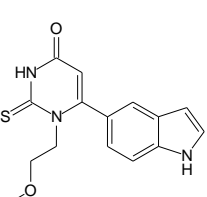
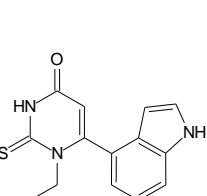
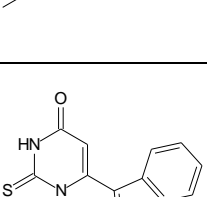
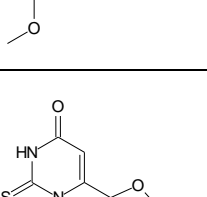
Приклади з розділу Сузукі синтез

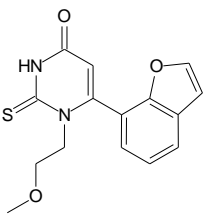
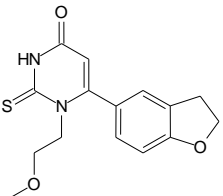
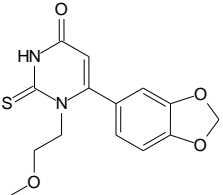
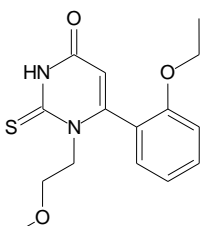
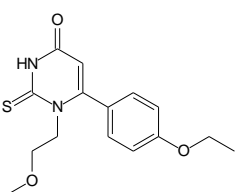
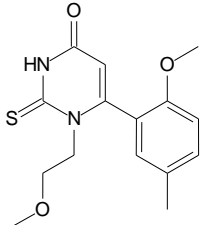
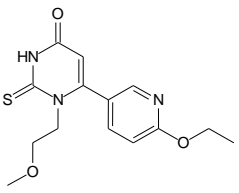
При- клад #	Структура	Назва сполуки	Мас. Спост.	¹ H ЯМР Спектральні дані або ВЕРХ час утримання та умови
276		1-(2-метоксietил)-6-(2-нафтил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	313,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 7,93-8,05 (м, 4 H), 7,58-7,65 (м, 2 H), 7,52 (дд, J=8,24, 1,83 Гц, 1 H), 5,90 (с, 1 H), 4,40-4,52 (м, 2 H), 3,59-3,68 (м, 2 H), 3,07 (с, 3 H)
277		6-(2-фурил)-1-(2-метоксietил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	253,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 7,80 (дд, J=1,83, 0,92 Гц, 1 H), 7,06 (дд, J=3,66, 0,92 Гц, 1 H), 6,66 (дд, J=3,21, 1,83 Гц, 1 H), 6,10 (с, 1 H), 4,66 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,73 (т, J=6,18 Гц, 2 H), 3,25 (с, 3 H)
278		1-(2-метоксietил)-6-(1H-піразол-5-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	253,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 7,81 (ш с, 1 H), 6,66 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 5,99 (с, 1 H), 4,76 (ш с, 2 H), 3,66 (т, J=6,18 Гц, 2 H), 3,17 (с, 3 H)

279		1-(2-метоксіетил)-6-піридин-3-іл-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	264,1	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,76 (ш с, 1 H), 8,76 (дд, J=4,81, 1,60 Гц, 1 H), 8,64 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 7,72 (ддд, J=7,80, 2,10, 2,10 Гц, 1 H), 7,45 (ддд, J=7,79, 4,58, 0,92 Гц, 1 H), 5,85 (с, 1 H), 4,34 (ш с, 2 H), 3,67 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,21 (с, 3 H)
280		3-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідро-4,5'-біпіримідин-6(1H)-он	265,1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 9,26 (с, 1 H), 8,90 (с, 2 H), 5,94 (с, 1 H), 4,35 (ш с, 2 H), 3,67 (т, J=4,81 Гц, 2 H), 3,20 (с, 3 H)
281		1-(2-метоксіетил)-6-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	266,1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₃) δ м.ч. 6,87 (дд, J=2,70, 1,80 Гц, 1 H), 6,32 (дд, J=3,66, 1,83 Гц, 1 H), 6,19 (дд, J=3,66, 2,75 Гц, 1 H), 5,86 (с, 1 H), 4,50 (ш с, 2 H), 3,62 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 3,58 (с, 3 H), 3,12 (с, 3 H)
282		1-(2-метоксіетил)-6-(2-тієніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	269,1	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,54 (ш с, 1 H), 7,53 (дд, J=5,04, 1,37 Гц, 1 H), 7,33 (дд, J=3,66, 0,92 Гц, 1 H), 7,13 (дд, J=5,04, 3,66 Гц, 1 H), 6,02 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,53 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,74 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,28 (с, 3 H)
283		1-(2-метоксіетил)-6-(3-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	277,1	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,55 (ш с, 1 H), 7,29-7,41 (м, 2 H), 7,12-7,16 (м, 2 H), 5,83 (д, J=2,75 Гц, 1 H), 4,38 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 3,63 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,18 (с, 3 H), 2,42 (с, 3 H)
284		1-(2-метоксіетил)-6-(2-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	277,2	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,65 (ш с, 1 H), 7,41 (ддд, J=7,80, 7,80, 1,80 Гц, 1 H), 7,28-7,34 (м, 2 H), 7,23 (дд, J=6,87, 1,83 Гц, 1 H), 5,82 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,57 (дт, J=13,74, 5,04 Гц, 1 H), 3,89 (дт, J=13,28, 6,87 Гц, 1 H), 3,67 (ддд, J=10,53, 7,33, 5,04 Гц, 1 H), 3,56 (дт, J=10,53, 5,04 Гц, 1 H), 3,16 (с, 3 H), 2,25 (с, 3 H)
285		1-(2-метоксі-етил)-6-(4-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	277,2	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,71 (ш с, 1 H), 7,29 (д, J=7,79 Гц, 2 H), 7,23 (д, J=8,24 Гц, 2 H), 5,83 (с, 1 H), 4,39 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,63 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,19 (с, 3 H), 2,43 (с, 3 H)

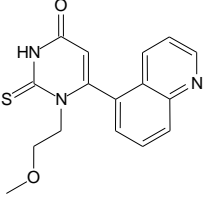
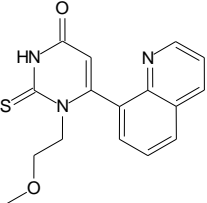
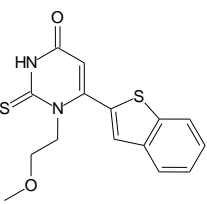
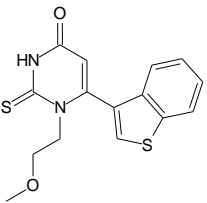
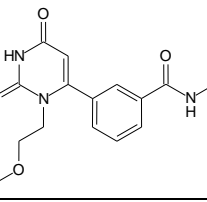
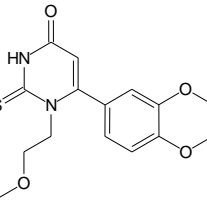
286		6-(4-гідрокси- феніл)-1-(2- метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	279,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,73 (ш с, 1 H), 9,97 (с, 1 H), 7,29 (д, J=8,24 Гц, 2 H), 6,85 (д, J=8,24 Гц, 2 H), 5,72 (с, 1 H), 4,29 (т, J=5,95 Гц, 2 H), 3,46 (т, J=6,41 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H)
287		6-(3-гідрокси- феніл)-1-(2- метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	279,1	¹ H ЯМР (301 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,75 (ш с, 1 H), 9,85 (с, 1 H), 7,27 (дд, J=7,80, 7,80 Гц, 1 H), 6,82-6,90 (м, 2 H), 6,79 (ш с, 1 H), 5,72 (с, 1 H), 4,20 (т, J=6,54 Гц, 1 H), 3,45 (т, J=6,08 Гц, 2 H), 3,00 (с, 3 H)
288		6-(2-гідрокси- феніл)-1-(2- метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	279,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,34 (тд, J=7,90, 1,60 Гц, 1 H), 7,23 (дд, J=7,67, 1,49 Гц, 1 H), 6,94 (т, J=7,44 Гц, 1 H), 6,90 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 5,73 (с, 1 H), 4,76 (ддд, J=13,51, 5,72, 4,58 Гц, 1 H), 3,97 (дт, J=13,91, 7,13 Гц, 1 H), 3,65 (ддд, J=10,25, 7,38, 6,64 Гц, 1 H), 3,45 (ддд, J=10,42, 6,41, 4,24 Гц, 1 H), 3,06 (с, 3 H)
289		6-(3-флуорфеніл)-1- (2-метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	281,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,00 (ш с, 1 H), 7,47 (ддд, J=8,10, 8,10, 5,70 Гц, 1 H), 7,22 (ддд, J=8,10, 8,10, 2,10 Гц, 1 H), 7,07-7,16 (м, 2 H), 5,85 (д, J=1,37 Гц, 1 H), 4,36 (ш с, 2 H), 3,66 (ш с, 2 H), 3,21 (с, 3H)
290		6-(4-флуорфеніл)-1- (2-метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	281,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,57 (ш с, 1 H), 7,35 (дд, J=8,93, 5,27 Гц, 2 H), 7,18 (дд, J=8,20 Гц, 2 H), 5,82 (с, 1 H), 4,35 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,65 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,20 (с, 3 H)
291		3-[3-(2-метоксіетил)- 6-оксо-2-тіоксо- 1,2,3,6-тетра- гідропіримідин-4- іл]бензонітрил	288,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,70 (ш с, 1 H), 7,81 (д, J=7,33 Гц, 1 H), 7,71 (с, 1 H), 7,55-7,66 (м, 2 H), 5,82 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 4,29 (ш с, 2 H), 3,67 (ш с, 2 H), 3,23 (с, 3 H)
292		6-[2-(гідрокси- метил)феніл]-1-(2- метоксіетил)-2- тіоксо-2,3-дигідропі- римідин-4(1H)-он	293,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,77 (ш с, 1 H), 7,43-7,56 (м, 2 H), 7,30-7,41 (м, 2 H), 5,76 (с, 1 H), 5,27 (т, J=5,38 Гц, 1 H), 4,38 (д, J=5,27 Гц, 2 H), 4,26-4,35 (м, 1 H), 3,69-3,82 (м, 1 H), 3,45-3,55 (м, 1 H), 3,39 (дт, J=9,85, 6,75 Гц, 1 H), 2,97 (с, 3 H)

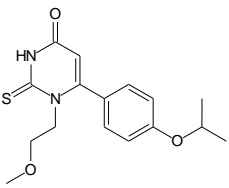
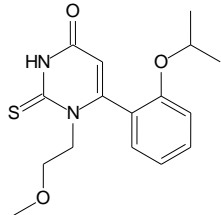
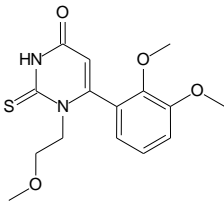
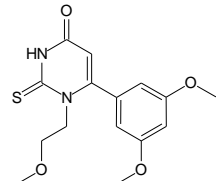
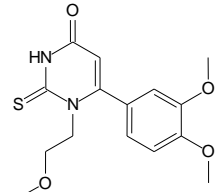
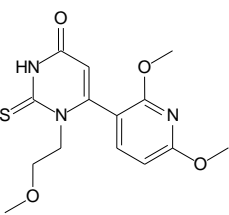
293		1-(2-метоксіетил)-6-(3-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	293,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,42 (т, J=8,24, 8,24 Гц, 1 H), 7,08 (ддд, J=8,24, 2,75, 0,92 Гц, 1 H), 7,03 (дд, J=2,75, 1,37 Гц, 1 H), 6,99 (ддд, J=7,79, 1,83, 0,92 Гц, 2 H), 5,79 (с, 1 H), 4,39 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 3,64 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,15 (с, 3 H)
294		1-(2-метоксіетил)-6-(4-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	293,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,62 (ш с, 1 H), 7,28 (д, J=8,70 Гц, 2 H), 6,99 (д, J=8,70 Гц, 2 H), 5,83 (д, J=1,37 Гц, 1 H), 4,41 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,87 (с, 3 H), 3,64 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,20 (с, 3 H)
295		1-(2-метоксіетил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	294,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,53 (ш с, 1 H), 8,16 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 7,58 (дд, J=8,70, 2,29 Гц, 1 H), 6,85 (дд, J=8,70, 0,92 Гц, 1 H), 5,84 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,37 (ш с, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 3,68 (т, J=5,27 Гц, 3 H), 3,23 (с, 3 H)
296		1-(2-метоксіетил)-6-(3-метоксипіридин-4-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	294,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,61 (ш с, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 8,40 (д, J=4,81 Гц, 1 H), 7,18 (д, J=4,81 Гц, 1 H), 5,77 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,73 (дт, J=13,97, 3,43 Гц, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 3,80 (тд, J=9,62, 3,89 Гц, 1 H), 3,68 (ддд, J=13,80, 9,33, 4,58 Гц, 1 H), 3,36 (дт, J=10,08, 3,89 Гц, 1 H), 3,14 (с, 3 H)
297		1-(2-метоксіетил)-6-(2-метоксипіридин-4-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	294,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,59 (ш с, 1 H), 8,29 (дд, J=5,04, 0,92 Гц, 1 H), 6,85 (дд, J=5,27, 1,60 Гц, 1 H), 6,74 (д, J=1,37 Гц, 1 H), 5,81 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,35 (ш с, 2 H), 4,00 (с, 3 H), 3,66 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 3,22 (с, 3 H)
298		6-(4-хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	297,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,53 (д, J=7,79 Гц, 2 H), 7,45 (д, J=8,24 Гц, 2 H), 5,79 (с, 1 H), 4,38 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,62 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,16 (с, 3H)
299		6-(2-хлорфе-ніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	297,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,57 (ш с, 1 H), 7,44-7,52 (м, 2 H), 7,39-7,44 (м, 1 H), 7,34-7,39 (м, 1 H), 5,83 (д, J=1,37 Гц, 1 H), 4,66-4,76 (м, 1 H), 3,73-3,86 (м, 2 H), 3,41-3,47 (м, 1 H), 3,17 (с, 3 H)

300		6-(3-хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	297,1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_3) δ м.ч. 7,47-7,57 (м, 3 H), 7,39 (ddd, $J=7,30, 1,40$ Гц, 1 H), 5,80 (с, 1 H), 4,36 (ш с, 2 H), 3,64 (т, $J=5,50$ Гц, 2 H), 3,16 (с, 3 H)
301		6-(1H-індол-6-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	302,1	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.ч. 9,55 (ш с, 1 H), 8,44 (ш с, 1 H), 7,73 (д, $J=8,24$ Гц, 1 H), 7,41 (с, 1 H), 7,38 (дд, $J=3,43, 2,52$ Гц, 1 H), 7,05 (дд, $J=8,24, 1,37$ Гц, 1 H), 6,65 (ddd, $J=3,09, 1,95, 0,92$ Гц, 1 H), 5,91 (с, 1 H), 4,46 (ш с, 2 H), 3,63 (ш с, 2 H), 3,15 (с, 3 H)
302		6-(1H-індол-2-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	302,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 12,81 (с, 1 H), 11,66 (ш с, 1 H), 7,59 (д, $J=7,79$ Гц, 1 H), 7,41 (д, $J=8,24$ Гц, 1 H), 7,18 (т, $J=7,67$ Гц, 1 H), 7,05 (т, $J=7,44$ Гц, 1 H), 6,84 (с, 1 H), 6,03 (с, 1 H), 4,55 (т, $J=5,84$ Гц, 2 H), 3,52 (т, $J=5,84$ Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H)
303		6-(1H-індол-5-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	302,1	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.ч. 9,54 (ш с, 1 H), 8,39 (ш с, 1 H), 7,61 (с, 1 H), 7,48 (д, $J=8,24$ Гц, 1 H), 7,34 (т, $J=2,75$ Гц, 1 H), 7,12 (дд, $J=8,36, 1,49$ Гц, 1 H), 6,63 (д, $J=2,06$ Гц, 1 H), 5,90 (д, $J=2,52$ Гц, 1 H), 4,45 (ш с, 2 H), 3,60 (т, $J=5,84$ Гц, 2 H), 3,08-3,18 (м, 3 H)
304		6-(1H-індол-4-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	302,1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_3) δ м.ч. 7,55 (д, $J=8,01$ Гц, 1 H), 7,39 (д, $J=3,21$ Гц, 1 H), 7,23 (т, $J=7,79$ Гц, 1 H), 7,09 (д, $J=7,10$ Гц, 1 H), 6,31 (д, $J=2,98$ Гц, 1 H), 5,86 (с, 1 H), 4,57-4,70 (м, 1 H), 4,15 (дт, $J=13,34, 6,50$ Гц, 1 H), 3,56 (дт, $J=10,19, 6,58$ Гц, 1 H), 3,42 (ddd, $J=10,76, 6,18, 5,04$ Гц, 1 H), 2,93 (с, 3H)
305		6-(1-бензофуран-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	303,0	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.ч. 9,69 (ш с, 1 H), 7,94 (с, 1 H), 7,59 (д, $J=8,24$ Гц, 1 H), 7,47 (д, $J=7,79$ Гц, 1 H), 7,42 (тд, $J=7,67, 1,14$ Гц, 1 H), 7,36 (т, $J=6,87$ Гц, 1 H), 6,02 (д, $J=2,52$ Гц, 1 H), 4,49 (ш с, 2H), 3,63-3,72 (м, 2H), 3,19 (с, 3H)
306		6-(1-бензофуран-2-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	303,1	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.ч. 9,54 (ш с, 1 H), 7,68 (д, $J=7,56$ Гц, 1 H), 7,55 (д, $J=8,24$ Гц, 1 H), 7,44 (т, $J=7,67$ Гц, 1 H), 7,34 (т, $J=7,44$ Гц, 1 H), 7,23 (с, 1 H), 6,25 (д, $J=2,29$ Гц, 1 H), 4,66 (ш с, 2 H), 3,78 (т, $J=5,84$ Гц, 2 H), 3,25 (с, 3 H)

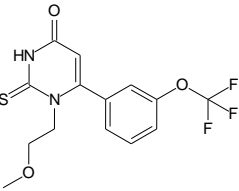
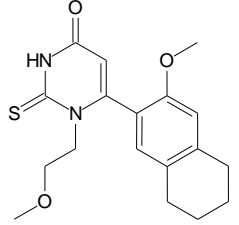
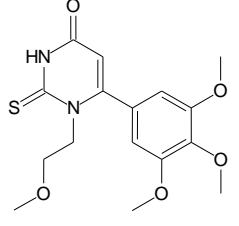
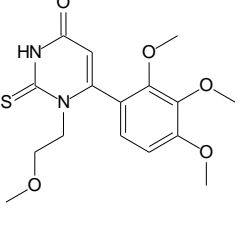
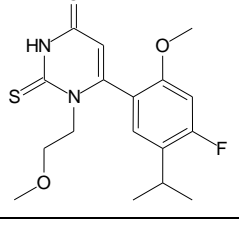
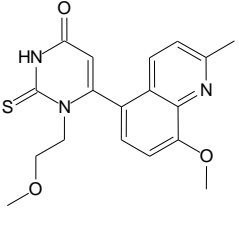
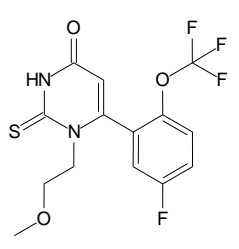
307		6-(1-бензофуран-7-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	303,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,48 (ш с, 1 H), 7,75 (дд, J=7,79, 1,37 Гц, 1 H), 7,67 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 7,35 (дд, J=7,30, 7,30 Гц, 1 H), 7,27 (дд, J=7,56, 1,15 Гц, 1 H), 6,87 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 5,98 (с, 1 H), 4,57-4,76 (м, 1 H), 3,93-4,10 (м, 1 H), 3,59-3,75 (м, 1 H), 3,33-3,50 (м, 1 H), 3,03 (с, 3 H)
308		6-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	305,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,97 (ш с, 1 H), 7,15 (д, J=1,37 Гц, 1 H), 7,08 (дд, J=8,01, 2,06 Гц, 1 H), 6,85 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 5,84 (д, J=2,75 Гц, 1 H), 4,67 (т, J=8,70 Гц, 2 H), 4,43 (т, J=5,50 Гц, 1 H), 3,64 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,28 (т, J=8,93 Гц, 2 H), 3,20 (с, 3 H)
309		6-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	307,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 6,96 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 6,94 (с, 1 H), 6,92 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 6,05 (с, 2 H), 5,78 (с, 1 H), 4,43 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,63 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,17 (с, 3 H)
310		6-(2-етоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	307,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,51 (ддд, J=8,36, 7,44, 1,60 Гц, 1 H), 7,32 (дд, J=7,56, 1,60 Гц, 1 H), 7,11 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 7,08 (т, J=7,30 Гц, 1 H), 5,75 (с, 1 H), 4,70-4,79 (м, 1 H), 4,15 (кв, J=7,20 Гц, 2 H), 3,82-3,92 (м, 1 H), 3,69 (ддд, J=10,08, 7,79, 5,95 Гц, 1 H), 3,43 (ддд, J=10,19, 6,30, 4,12 Гц, 1 H), 3,08 (с, 3 H), 1,36 (т, J=7,10 Гц, 3 H)
311		6-(4-етоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	307,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,36 (д, J=8,70 Гц, 2 H), 7,03 (д, J=8,70 Гц, 2 H), 5,76 (с, 1 H), 4,44 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 4,10 (кв, J=6,87 Гц, 2 H), 3,61 (т, J=5,95 Гц, 2 H), 3,14 (с, 3 H), 1,42 (т, J=7,10 Гц, 3 H)
312		1-(2-метоксіетил)-6-(2-метокси-5-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	307,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,46 (ш с, 1 H), 7,27-7,31 (м, 1 H), 7,03 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 6,86 (д, J=8,20 Гц, 1 H), 5,81 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,62-4,72 (м, 1 H), 3,84-3,93 (м, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,72 (ддд, J=10,19, 7,90, 5,72 Гц, 1 H), 3,44 (ддд, J=10,19, 6,30, 4,12 Гц, 1 H), 3,14 (с, 3 H), 2,34 (с, 3 H)
313		6-(6-етоксіпіридин-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	308,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,60 (ш с, 1 H), 8,13 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 7,57 (дд, J=8,47, 2,06 Гц, 1 H), 6,82 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 4,42 (кв, J=7,02 Гц, 2 H), 4,37 (ш с, 2 H), 3,68 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,23 (с, 3 H), 1,43 (т, J=6,87 Гц, 3 H)

314		2'-(диметиламіно)-3-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідро-4,5'-біпіримідин-6(1H)-он	308,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,83 (ш с, 1 H), 8,30 (с, 2 H), 5,83 (д, J=2,75 Гц, 1 H), 4,43 (ш с, 2 H), 3,72 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,26 (с, 3 H), 3,26 (с, 6 H)
315		6-(3-флуор-4-метоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	311,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,58 (ш с, 1 H), 7,13 (дд, J=11,22, 2,06 Гц, 1 H), 7,07 (дд, J=8,70, 1,83 Гц, 1 H), 7,03 (дд, J=7,80, 7,80 Гц, 1 H), 5,81 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,37 (ш с, 2 H), 3,95 (с, 3 H), 3,65 (т, J=5,27 Гц, 1 H), 3,21 (с, 3 H)
316		6-(2-флуор-4-метоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	311,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,49 (ш с, 1 H), 7,22 (т, J=8,47 Гц, 1 H), 6,81 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 6,72 (дд, J=11,68, 2,06 Гц, 1 H), 5,86 (д, J=2,75 Гц, 1 H), 4,60-4,70 (м, 1 H), 4,02-4,12 (м, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 3,71-3,81 (м, 1 H), 3,48 (дд, J=9,85, 4,81 Гц, 1 H), 3,18 (с, 3 H)
317		6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	311,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,58 (ш с, 1 H), 7,17 (ддд, J=9,05, 7,90, 3,21 Гц, 1 H), 6,98 (дд, J=7,79, 3,21 Гц, 1 H), 6,89 (дд, J=9,16, 4,12 Гц, 1 H), 5,79 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,65-4,75 (м, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,72-3,80 (м, 2 H), 3,37-3,43 (м, 1 H), 3,16 (с, 3 H)
318		6-(4-флуор-2-метоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	311,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,58 (ш с, 1 H), 7,21 (дд, J=8,24, 6,41 Гц, 1 H), 6,78 (ддд, J=8,20, 8,20, 2,30 Гц, 1 H), 6,71 (дд, J=10,53, 2,29 Гц, 1 H), 5,79 (с, 1 H), 4,65-4,75 (м, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,69-3,83 (м, 2 H), 3,38-3,47 (м, 1 H), 3,16 (с, 2 H)
319		1-(2-метоксіетил)-6-(1-нафтил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	313,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 8,07 (дд, J=6,87, 2,75 Гц, 1 H), 7,98-8,04 (м, 1 H), 7,66-7,71 (м, 1 H), 7,58-7,66 (м, 4 H), 5,92 (с, 1 H), 4,50-4,60 (м, 1 H), 3,70-3,80 (м, 1 H), 3,59-3,67 (м, 1 H), 3,43 (ддд, J=10,42, 6,07, 4,58 Гц, 1 H), 2,98 (с, 3 H)
320		1-(2-метоксіетил)-6-хінолін-3-іл-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	314,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,99 (ш с, 1 H), 8,89 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 8,17-8,23 (м, 2 H), 7,91 (дд, J=8,01, 1,14 Гц, 1 H), 7,87 (ддд, J=8,59, 6,98, 1,37 Гц, 1 H), 7,69 (ддд, J=8,24, 6,87, 1,37 Гц, 1 H), 5,95 (д, J=0,92 Гц, 1 H), 4,36-4,46 (м, 2 H), 3,68 (т, J=4,81 Гц, 2 H), 3,21 (с, 3 H)

321		1-(2-метоксіетил)-6-хінолін-5-іл-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	314,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,50 (ш с, 1 H), 9,02 (дд, J=4,12, 1,60 Гц, 1 H), 8,28 (д, J=8,47 Гц, 1 H), 8,02 (д, J=8,47 Гц, 1 H), 7,81 (дд, J=8,47, 7,33 Гц, 1 H), 7,56 (дд, J=7,10, 0,69 Гц, 1 H), 7,51 (дд, J=8,59, 4,24 Гц, 1 H), 5,96 (д, J=1,37 Гц, 1 H), 4,45 (дт, J=14,14, 4,84 Гц, 1 H), 3,83-3,98 (м, 1 H), 3,60 (ддд, J=10,48, 6,35, 4,69 Гц, 1 H), 3,49 (дт, J=10,30, 4,92 Гц, 1 H), 3,02 (с, 3 H)
322		1-(2-метоксіетил)-6-хінолін-8-іл-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	314,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,82 (ш с, 1 H), 8,95 (дд, J=4,12, 1,83 Гц, 1 H), 8,25 (дд, J=8,47, 1,60 Гц, 1 H), 8,01 (дд, J=8,24, 1,37 Гц, 1 H), 7,74 (дд, J=6,87, 1,37 Гц, 1 H), 7,66 (дд, J=8,24, 6,87 Гц, 1 H), 7,52 (дд, J=8,24, 4,12 Гц, 1 H), 5,93 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,65 (ддд, J=13,74, 5,04, 3,66 Гц, 1 H), 3,75 (ддд, J=10,30, 8,24, 5,50 Гц, 1 H), 3,65 (ддд, J=13,97, 8,24, 5,72 Гц, 1 H), 3,36 (ддд, J=10,30, 5,50, 3,66 Гц, 1 H), 3,07 (с, 3H)
323		6-(1-бензотієн-2-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	319,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,81 (ш с, 1 H), 7,80-7,92 (м, 2 H), 7,51 (с, 1 H), 7,42-7,48 (м, 2 H), 6,10 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,57 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,74 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,26 (с, 3H)
324		6-(1-бензотієн-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	319,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,88 (ш с, 1 H), 7,87-7,98 (м, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,52-7,60 (м, 1 H), 7,41-7,51 (м, 2 H), 5,98 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,66 (дт, J=13,97, 4,10 Гц, 1 H), 3,92-4,07 (м, 1 H), 3,69-3,82 (м, 1 H), 3,41-3,50 (м, 1 H), 3,11 (с, 3 H)
325		3-[3-(2-метоксіетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл]-N-метилбензамід	320,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,89-7,99 (м, 1 H), 7,86 (с, 1 H), 7,54-7,65 (м, 2 H), 5,81 (с, 1 H), 4,36 (ш с, 2 H), 3,60 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,11 (с, 3 H), 2,92 (с, 3 H)
326		6-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	321,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,49 (ш с, 1 H), 6,94 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,87 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,80 (дд, J=8,24, 2,29 Гц, 1 H), 5,82 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,42 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 4,27-4,35 (м, 4 H), 3,65 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,22 (с, 3 H)

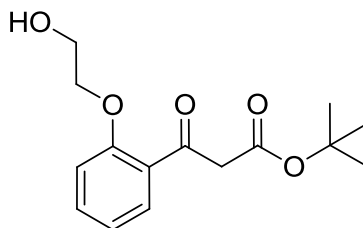
327		6-(4-ізопропоксифе- ніл)-1-(2- метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	321,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,59 (ш с, 1 H), 7,25 (д, J=9,16 Гц, 2 H), 6,95 (д, J=8,70 Гц, 2 H), 5,83 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,62 (spt, J=6,00 Гц, 1 H), 4,42 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,64 (т, J=5,72 Гц, 2 H), 3,18-3,21 (м, 3 H), 1,38 (д, J=6,41 Гц, 6 H)
328		6-(2-ізопропоксифе- ніл)-1-(2- метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	321,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,13 (ш с, 1 H), 7,45 (ддд, J=8,00, 7,80, 1,60 Гц, 1 H), 7,23 (дд, J=7,56, 1,60 Гц, 1 H), 7,02 (ддд, J=7,80, 7,70, 0,92 Гц, 1 H), 6,95 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 5,82 (с, 1 H), 4,74 (ддд, J=13,74, 5,04, 3,66 Гц, 1 H), 4,62 (spt, J=6,00 Гц, 1 H), 3,86 (ддд, J=13,85, 7,90, 6,18 Гц, 1 H), 3,71 (ддд, J=10,08, 8,24, 5,50 Гц, 1 H), 3,45 (ддд, J=10,08, 6,18, 3,89 Гц, 1 H), 3,13 (с, 3 H), 1,35 (д, J=5,95 Гц, 3 H), 1,28 (д, J=5,95 Гц, 3 H)
329		6-(2,3-диметоксифе- ніл)-1-(2- метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	323,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,48 (ш с, 1 H), 7,15 (дд, J=8,20 Гц, 1 H), 7,06 (дд, J=8,24, 1,37 Гц, 1 H), 6,83 (дд, J=7,79, 1,37 Гц, 1 H), 5,85 (д, J=2,75 Гц, 1 H), 4,67 (дт, J=13,74, 4,58 Гц, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 3,86-4,00 (м, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,72 (ддд, J=10,30, 8,01, 5,95 Гц, 1 H), 3,44 (ддд, J=10,30, 6,18, 4,12 Гц, 1 H), 3,14 (с, 3 H)
330		6-(3,5-диметоксифе- ніл)-1-(2- метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	323,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,17 (ш с, 1 H), 6,55 (т, J=2,30 Гц, 1 H), 6,48 (д, J=2,30 Гц, 2 H), 5,88 (д, J=1,84 Гц, 1 H), 4,39 (т, J=5,51 Гц, 2 H), 3,82 (с, 6 H), 3,68 (т, J=5,51 Гц, 2 H), 3,22 (с, 3 H)
331		6-(3,4-диметокси- феніл)-1-(2- метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	323,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,27 (ш с, 1 H), 6,85-6,98 (м, 3 H), 5,88 (с, 1 H), 4,33-4,49 (м, 2 H), 3,94 (с, 3 H), 3,91 (с, 3 H), 3,63- 3,75 (м, 2H), 3,22 (с, 3H)
332		6-(2,6- диметоксипіридин- 3-іл)-1-(2- метоксіетил)-2- тіоксо-2,3- дигідропіримідин- 4(1H)-он	324,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,77 (ш с, 1 H), 7,43 (д, J=7,79 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 5,79 (с, 1 H), 4,75 (ддд, J=13,60, 3,50, 3,50 Гц, 1 H), 3,98 (с, 3 H), 3,97 (с, 3 H), 3,85 (ддд, J=13,74, 8,70, 5,50 Гц, 1 H), 3,77 (ддд, J=9,20, 9,20, 4,10 Гц, 1 H), 3,43 (ддд, J=9,60, 4,60, 4,60 Гц, 1 H), 3,18 (с, 3 H)

333		6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	327,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,51 (дд, J=8,70, 2,75 Гц, 1 H), 7,35 (д, J=2,75 Гц, 1 H), 7,13 (д, J=9,16 Гц, 1 H), 5,77 (с, 1 H), 4,67-4,76 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 3,73-3,81 (м, 2 H), 3,38-3,45 (м, 1 H), 3,12 (с, 3 H)
334		6-(2-хлор-4-метоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	327,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,18 (ш с, 1 H), 7,26 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 7,00 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 6,92 (дд, J=8,93, 2,06 Гц, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 4,64-4,78 (м, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 3,76-3,85 (м, 2 H), 3,39-3,52 (м, 1 H), 3,19 (с, 3 H)
335		6-(4-хлор-2-метоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	327,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,96 (ш с, 1 H), 7,17 (д, J=7,79 Гц, 1 H), 7,06 (дд, J=8,24, 1,83 Гц, 1 H), 6,97 (д, J=1,37 Гц, 1 H), 5,79 (с, 1 H), 4,64-4,77 (м, 1 H), 3,86 (с, 1 H), 3,72-3,82 (м, 2 H), 3,36-3,47 (м, 1 H), 3,16 (с, 3 H)
336		4-[3-(2-метоксіетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл]-N,N-диметилбензамід	334,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,53-7,60 (м, 4 H), 5,82 (с, 1 H), 4,40 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 3,62 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,14 (с, 3 H), 3,13 (с, 3 H), 3,03 (с, 3 H)
337		6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	335,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,37 (дд, J=8,59, 2,18 Гц, 1 H), 7,16 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 7,03 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 5,72 (с, 1 H), 4,69 (дт, J=13,80, 4,89 Гц, 1 H), 3,83 (с, 3 H), 3,76-3,82 (м, 1 H), 3,66 (ддд, J=10,19, 7,79, 6,07 Гц, 1 H), 3,41 (ддд, J=10,25, 6,24, 4,12 Гц, 1 H), 3,06 (с, 3 H), 2,90 (spt, J=7,10 Гц, 1 H), 1,24 (дд, J=6,87, 2,98 Гц, 6 H)
338		6-[6-(диметил-аміно)-4-метокси-піридин-3-іл]-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	337,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,61 (ш с, 1 H), 7,90 (с, 1 H), 7,27 (с, 1 H), 5,91 (с, 1 H), 4,78 (дт, J=14,08, 3,72 Гц, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 3,82 (дт, J=13,74, 6,41 Гц, 1 H), 3,67-3,76 (м, 1 H), 3,42-3,51 (м, 1 H), 3,21 (с, 3 H), 3,16 (с, 6 H)
339		1-(2-метоксіетил)-6-(2-метокси-1-нафтил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	343,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) 9,58 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,50-7,58 (м, 2H), 7,39-7,43 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,26-4,33 (м, 1H), 4,02-4,11 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,51-3,57 (м, 1H), 3,31-3,39 (м, 1H), 2,88 (с, 3H)

340		1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-6-[3-(трифлуорметокси)феніл]-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	347,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,56 (ш с, 0 H), 7,53 (дд, J=7,80, 7,80 Гц, 1 H), 7,37 (д, J=9,16 Гц, 1 H), 7,25-7,31 (м, 2 H), 5,84 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,34 (ш с, 2 H), 3,66 (ш с, 2 H), 3,20 (с, 3 H)
341		1-(2-метоксіетил)-6-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	347,5	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 6,96 (с, 1 H), 6,78 (с, 1 H), 5,70 (с, 1 H), 4,60-4,72 (м, 1 H), 3,86 (дт, J=14,03, 7,30 Гц, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 3,67 (ддд, J=10,30, 7,56, 6,41 Гц, 1 H), 3,41 (ддд, J=10,36, 6,35, 4,12 Гц, 1 H), 3,07 (с, 3 H), 2,82 (ш с, 2 H), 2,72 (ш с, 2 H), 1,75-1,86 (м, 4 H)
342		1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-6-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	353,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,91 (ш с, 1 H), 6,59 (с, 2 H), 5,88 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,39 (т, J=5,50 Гц, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 3,88 (с, 6 H), 3,73 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 3,24 (с, 3 H)
343		1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-6-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	353,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,49 (ш с, 1 H), 6,92 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 6,73 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 5,83 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,62-4,71 (м, 1 H), 3,93-3,98 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 3,89 (с, 3 H), 3,73 (ддд, J=10,08, 8,01, 5,72 Гц, 1 H), 3,46 (ддд, J=10,08, 6,18, 3,89 Гц, 1 H), 3,17 (с, 3 H)
344		6-(4-флуор-5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	353,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.ч. 7,23 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,87 (д, J=12,14 Гц, 1 H), 5,72 (с, 1 H), 4,69 (дт, J=13,45, 4,15 Гц, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 3,64-3,81 (м, 2 H), 3,40 (ддд, J=9,79, 5,55, 3,66 Гц, 1 H), 3,19 (spt, J=7,10 Гц, 1 H), 3,10 (с, 3 H), 1,24 (д, J=6,87 Гц, 6 H)
345		1-(2-метоксіетил)-6-(8-метокси-2-метилхінолін-5-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	358,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,86 (ш с, 1 H), 7,84 (д, J=8,70 Гц, 1 H), 7,42 (д, J=8,70 Гц, 2 H), 7,10 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 5,95 (д, J=2,29 Гц, 1 H), 4,49 (дт, J=14,08, 5,09 Гц, 1 H), 4,15 (с, 3 H), 3,85-4,00 (м, 1 H), 3,61 (ддд, J=10,99, 6,87, 4,58 Гц, 1 H), 3,49 (дт, J=10,30, 5,38 Гц, 1 H), 3,04 (с, 3 H), 2,84 (с, 3 H)
346		6-[5-флуор-2-(трифлуорметокси)феніл]-1-(2-метоксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	365,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,58 (ш с, 1 H), 7,31-7,39 (м, 1 H), 7,26-7,29 (м, 1 H), 7,15 (дд, J=7,90, 3,09 Гц, 1 H), 5,83 (д, J=2,52 Гц, 1 H), 4,68 (дт, J=14,20, 3,32 Гц, 1 H), 3,88 (тд, J=9,85, 3,66 Гц, 1 H), 3,72 (ддд, J=13,91, 9,45, 3,89 Гц, 1 H), 3,39 (дт, J=10,36, 3,75 Гц, 1 H), 3,19 (с, 3 H)

347		4-[3-(2-метоксіетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл]-N,N-диметилбензо-сульфонамід	370,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,84 (ш с, 1 Н), 7,90 (д, J=6,87 Гц, 2 Н), 7,56 (д, J=6,87 Гц, 2 Н), 5,84 (с, 1 Н), 4,32 (ш с, 2 Н), 3,66 (т, J=4,35 Гц, 2 Н), 3,20 (с, 3 Н), 2,81 (с, 6 Н)
348		3-[3-(2-метоксіетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл]-N,N-диметилбензо-сульфонамід	370,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,14 (ш с, 1 Н), 7,91 (ддд, J=8,24, 1,80, 1,50 Гц, 1 Н), 7,84 (дд, J=1,60, 1,60 Гц, 1 Н), 7,69 (дд, J=7,80, 7,80 Гц, 1 Н), 7,59 (ддд, J=7,80, 1,40, 1,40 Гц, 1 Н), 5,85 (д, J=1,83 Гц, 1 Н), 4,31 (ш с, 2 Н), 3,67 (ш с, 2 Н), 3,21 (с, 3 Н), 2,77 (с, 6 Н)

Додатки до I. Бета-кетоестерного розділу
Е. Частина естерного синтезу
Одержання 19



5

Трет-бутил 3-(2-(2-гідроксіетокси)феніл)-3-оксопропаноат

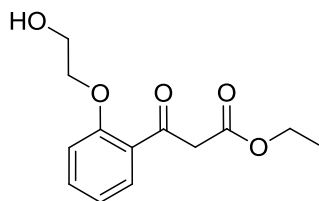
До розчину трет-бутилацетату (7,96 г, 68,5 ммоль) в безводному ТГФ (100 мл) додавали свіже приготовлений літійдіізопропіламін (37 мл, 1,85 М в ТГФ) по краплям протягом понад 15 хв. при -78 °С, та суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв. 2Н-бензо[e][1,4]діоксепін-5(3Н)-он (10,2 г, 62,3 ммоль) додавали по краплям у вигляді розчину в ТГФ (50 мл) при -78 °С, та перемішували продовжували протягом 30 хв. додавали насичений розчин NaHCO₃, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили (Na₂SO₄), та концентрували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку (6,0 г, 77,9 %) у вигляді жовтої олії, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

10

МС (ЕС+) 303,2 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1 Н) 7,50 (ддд, J=8,5, 7,1, 1,8 Гц, 1 Н) 7,05 (тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1 Н) 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1 Н) 4,16-4,20 (м, 2 Н) 4,01 (д, J=4,3 Гц, 2 Н) 3,90 (с, 2 Н) 2,79 (ш с, 1 Н) 1,33 (с, 9 Н).

15

Одержання 20



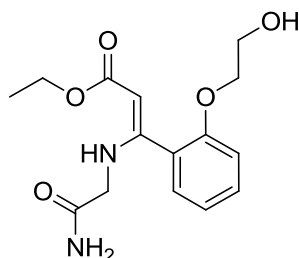
20

Етил 3-(2-(2-гідроксіетокси)феніл)-3-оксопропаноат

Трет-бутил 3-(2-(2-гідроксіетокси)феніл)-3-оксопропаноат (2,0 г, 7,14 ммоль) в етанолі (20 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 90 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури, та розчинник концентрували при зниженому тиску, одержуючи жовту олію. Сирий продукт чистили флеш хроматографією (30-40 % EtOAc: петролейний етер), одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

25

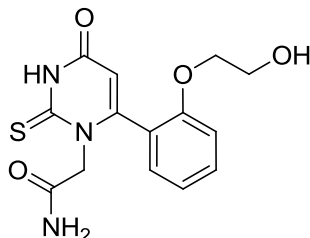
Одержання 21



(Z)-Етил 3-((2-аміно-2-оксоетил)аміно)-3-(2-(2-гідроксіетокси)феніл)акрилат

До розчину етил 3-(2-(2-гідроксіетокси)феніл)-3-оксопропаноату (2 г, 7,94 ммоль) та гліцинамідом гідрохлориду (3,5 г, 31,7 ммоль) в метанолі (20 мл) додавали триетиламін (3,21 г, 31,7 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 40 °С протягом 20 хв. додавали оцтову кислоту (1,9 г, 31,7 ммоль), та суміш перемішували при 80 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали насичений розчин бікарбонату натрію (200 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували, одержуючи жовту тверду речовину. Тверду речовину промивали EtOAc (20 мл), та залишок сушили при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Дану речовину застосовували без подальшої очистки.

Приклад 349



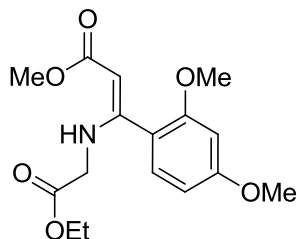
2-(6-(2-(2-Гідроксіетокси)феніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетамід

До розчину (Z)-етил 3-((2-аміно-2-оксоетил)аміно)-3-(2-(2-гідроксіетокси)феніл)акрилату (1,0 г, 3,25 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) додавали триметилсилілізотіоціанат (1,7 г, 12,9 ммоль), та суміш перемішували при 80 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в колбу, що містить воду та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували при зниженому тиску, одержуючи жовту тверду речовину, яку чистили, використовуючи флеш хроматографію (2-5 % MeOH:CH₂Cl₂), одержуючи названу сполуку (330 мг, 31,7 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ЕС+) 343,9 [M+Na]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,77 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,14-7,22 (м, 2H), 7,02 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (ш с, 1H), 5,74-5,82 (м, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 4,84 (ш с, 1H), 4,00-4,16 (м, 2H), 3,93 (ш с, 1H), 3,65 (кв, J=4,4 Гц, 2H)

III. Розділ амідного сполучення

Одержання 22

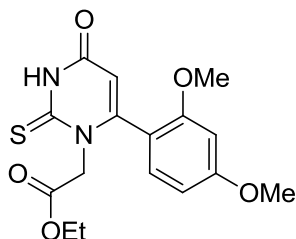


(Z)-Метил 3-(2,4-диметоксифеніл)-3-((2-етоксі-2-оксоетил)аміно)акрилат

До розчину метил 3-(2,4-диметоксифеніл)-3-оксопропаноату (5,0 г, 21 ммоль) в EtOH (30 мл) додавали гідрохлорид метилового естеру гліцину (10,5 г, 83,9 ммоль) з наступним додаванням оцтової кислоти (1,20 мл, 21 ммоль) та триетиламіну (8,5 г, 83,9 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури залишок розподіляли між EtOAc та насиченим водним розчином хлориду амонію. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Сирий продукт розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл), фільтрували через шар силікагелю, елюючи 15-35 % EtOAc в гептанах та сушили в вакуумі, одержуючи названу сполуку (4,7 г, 69 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Дану речовину застосовували на наступній стадії без подальшої очистки.

МС (ЕС+) 324,3 [M+1]⁺. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (ш с, 1 Н) 7,14 (д, J=10,57 Гц, 1 Н) 6,49 (дд, J=8,28, 2,07 Гц, 1 Н) 6,46 (д, J=2,07, 1 Н) 4,60 (с, 1 Н) 4,16 (кв, J=7,80 Гц, 2 Н) 3,83 (с, 3 Н) 3,80 (с, 3 Н), 3,69 (с, 3 Н), 1,24 (т, J=7,80 Гц, 3 Н).

Одержання 23



5

Етил 2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)ацетат

До розчину (Z)-метил 3-(2,4-диметоксифеніл)-3-((2-етоксі-2-оксоетил)аміно)акрилату (4,68 г, 15,1 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (38 мл) додавали (триметилсиліл)ізотіоціанат (12,9 мл, 90,8 ммоль). Одержаний в результаті розчин тричі продували газоподібним азотом, та суміш нагрівали при 110 °С протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, та розчинник видаляли при зниженому тиску, одержуючи червону тверду речовину. Даний залишок суспендували в суміші 3:1 гептан/EtOAc (200 мл), та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тверду речовину фільтрували, та розтирали з CH₂Cl₂ (100 мл), концентрували при зниженому тиску та сушили в вакуумі названу сполуку (4,42 г, 87 %) у вигляді рожевої твердої речовини. Дану речовину застосовували без подальшої очистки на наступній стадії.

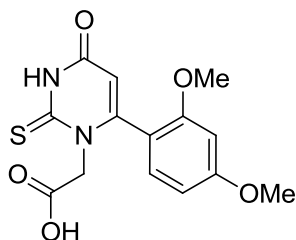
10

15

МС (ЕС+) 351,5 [M+1]⁺. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,91 (ш с, 1 Н) 7,13 (д, J=6,12 Гц, 1 Н) 6,54 (с, 1 Н) 6,51 (д, J=6,12 Гц, 1 Н) 5,86 (с, 1 Н) 5,44-5,40 (м, 1 Н) 4,25-4,20 (м, 1 Н) 4,16-4,06 (м, 2 Н), 3,86 (с, 3 Н) 3,83 (с, 3 Н), 1,20 (т, J=6,12 Гц, 3 Н).

20

Одержання 24



2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)оцтова кислота

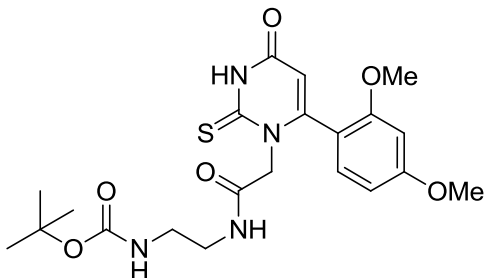
До розчину етил 2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)ацетату (6,8 г, 20,3 ммоль) в метанолі (34 мл) додавали 6N водний NaOH (16,9 мл), та розчин перемішували при 35 °С протягом 3 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску, та додавали воду (100 мл). Водний шар промивали етилацетатом (2 × 200 мл), та підкислювали концентрованою HCl до pH ~ 2. Одержаний в результаті підкислений водний розчин екстрагували EtOAc (3 × 200 мл), та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку 6,53 г (99 %) у вигляді білої твердої речовини.

25

30

МС (ЕС+) 323,2 [M+1]⁺. ¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,16 (д, J=8,86 Гц, 1 Н) 6,67 (с, 1 Н) 6,64 (д, J=8,86 Гц, 1 Н) 5,79 (с, 1 Н) 5,52-5,40 (м, 1 Н) 4,34-4,19 (м, 1 Н) 3,87 (с, 3 Н) 3,86 (с, 3 Н).

Одержання 25



35

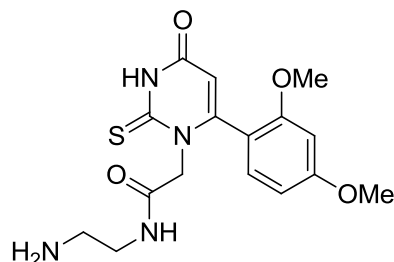
Трет-бутил (2-(2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)ацетамідо)етил)карбамат

До розчину 2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)оцтової кислоти (40 г, 124 ммоль) в ДМФ (300 мл) додавали трет-бутил (2-аміноетил)карбамат (40 г, 250

ммоль) та піридин (30 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розчин охолоджували до 0 °С, та продували газоподібним азотом тричі. Через 10 хвилин, 50 % розчин ТЗР в ДМФ (109 мл) додавали по краплям при 0 °С, та перемішування продовжували протягом 1 години, після чого баню вода/крига видаляли та перемішування продовжували протягом 4 годин. Реакційний розчин повільно виливали в водний розчин HCl, що перемішується, (2500 мл, 0,5 М), та суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тверду речовину, що утворилась, фільтрували, та відфільтрований корж промивали 0,5М розчином HCl (500 мл), а потім водою (500 мл). Тверду речовину сушили в вакуумній шафі при 50 °С протягом 20 годин, одержуючи 54,6 світло-бежевого порошку. Дану тверду речовину суспендували в EtOAc (500 мл), нагрівали до 70 °С в тоці газоподібного азоту з перемішуванням протягом 1 години, та потім при кімнатній температурі протягом 18 год. Суспензію охолоджували до 0 °С, та тверду речовину фільтрували, відфільтрований корж промивали холодним (0 °С) EtOAc (100 мл) та сушили в вакуумній шафі при 50 °С протягом 9 годин, одержуючи 49,0 г майже білої твердої речовини. Дану тверду речовину суспендували в ацетонітрилі (300 мл), та перемішували при 70 °С в тоці газоподібного азоту протягом 18 год. Суміш охолоджували до 0 °С, та одержану в результаті тверду речовину фільтрували, промивали холодним ацетонітрилом (50 мл) та сушили в вакуумній шафі при 50 °С протягом 8 годин, одержуючи 46,5 г майже білої твердої речовини. Дану тверду речовину суспендували в EtOAc (350 мл), нагрівали до 70 °С в тоці газоподібного азоту з перемішуванням протягом 1 години, та потім при кімнатній температурі протягом 18 год. Суспензію охолоджували до 0 °С, та тверду речовину фільтрували, відфільтрований корж промивали холодним (0 °С) EtOAc (50 мл) та сушили в вакуумній шафі при 50 °С протягом 9 годин, одержуючи названу сполуку (45,4 г, 78,8 %) у вигляді майже білого порошку.

МС (ЕС+) 465,3 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,99 (ш с, 1 H) 7,16 (д, J=7,65 Гц, 1 H) 6,65 (с, 1 H) 6,62 (д, J=7,65 Гц, 1 H) 5,78 (с, 1 H) 5,51-5,41 (м, 1 H) 4,22-4,14 (м, 1 H) 3,87 (с, 3 H) 3,85 (с, 3 H) 3,19-3,11 (м, 2 H) 3,06-3,00 (м, 2 H) 1,42 (с, 9 H).

Приклад 241

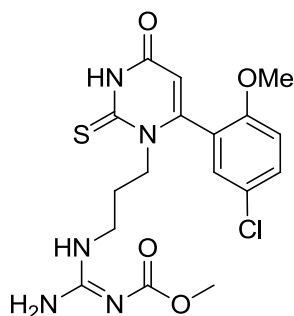


N-(2-аміноетил)-2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетаміду гідрохлорид

До холодного (0 °С) етанолу (21,5 мл) в атмосфері азоту додавали ацетилхлорид (1,55 мл) по краплям протягом понад 5 хвилин, та реакційну суміш потім нагрівали при 50 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали трет-бутил (2-(2-(6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетамідо)етил)карбамат (1,0 г, 2,15 ммоль), з наступним нагріванням до 50 °С протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Залишок суспендували в етанолі (10 мл), нагрівали до 75 °С протягом 20 хвилин та додавали EtOAc (20 мл), та нагрівання продовжували протягом інших 20 хвилин. Суміші давали повільно охолонути до кімнатної температури з перемішуванням протягом 18 годин. Одержаний в результаті осад фільтрували та сушили у вакуумній шафі при 70 °С протягом 20 годин, одержуючи названу сполуку (751 мг, 87 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ЕС+) 365,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-D₆) δ 12,81 (ш с, 1 H) 8,26 (ш с, 1 H) 8,01 (ш с, 2 H) 7,08 (д, J=7,91 Гц, 1 H) 6,70 (с, 1 H) 6,62 (д, J=7,91 Гц, 1 H) 5,78 (с, 1 H) 5,41-5,35 (м, 1 H) 4,07-4,02 (м, 1 H) 3,84 (с, 3 H) 3,83 (с, 3 H) 3,20-3,16 (м, 2 H) 2,74-2,64 (м, 2 H).

IV. Розділ гуанідинового синтезу

Приклад 350

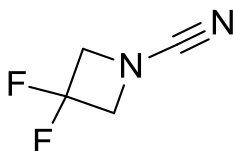


Метил [аміно({3-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}аміно)метиліден]карбамат

До розчину 1-(3-амінопропіл)-6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону (одержаний аналогічним способом до прикладу 6; 50 мг, 0,14 ммоль) та метил [аміно(1H-піразол-1-іл)метиліден]карбамату (28 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (0,46 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,024 мл, 0,14 ммоль) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом 72 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли в ДМСО (0,9 мл) та чистили, застосовуючи мас-тригерну автоматичну очистку, одержуючи названу сполуку (4,9 мг).

МС (ЕС+) 425,9 [M+H]⁺. Час утримання: 1,54 хв.; Спосіб: XBridge C18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H₂O/5 %MeCN лінійний до 5 %H₂O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H₂O/95 %MeCN до 5,0хв. (0,03 % NH₄OH). Швидкість потоку: 2 мл/хв.

Одержання 26

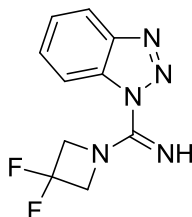


3,3-Дифлуоразетидин-1-карбонітрил

Суспензію 3,3-дифлуоразетидину гідрохлориду (600 мг, 4,63 ммоль) в ДХМ (15,4 мл) обробляли триетиламіном (1,48 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, обробляли ціаногенбромідом (3М в ДХМ, 2,01 мл, 6,02 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) та насиченим розчином бікарбонату натрію (5 мл), та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл) та ДХМ (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Сирий продукт розчиняли в дихлорметані (30 мл) та промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (2 × 15 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (490 мг, 89 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,52 (т, 4H).

Одержання 27

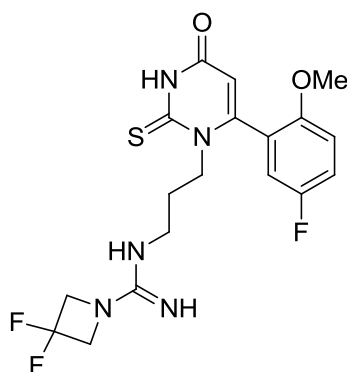


1-(1H-Бензотриазол-1-іл)-1-(3,3-дифлуоразетидин-1-іл)метанімін

Суміш 3,3-дифлуоразетидин-1-карбонітрилу (135 мг, 1,14 ммоль) та бензотриазолу (136 мг, 1,14 ммоль) в 1,2-дихлоретані (0,2 мл) нагрівали до 80 °С в атмосфері азоту протягом 30 хв. Вводили голку, щоб сприяти випаровуванню розчинника, та суміш нагрівали при 80 °С протягом 45 хв. Одержану в результаті тверду речовину промивали етером (2 × 3 мл) та сушили при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (160 мг, 51 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, 1H, J=8,4 Гц), 8,15 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,92 (с, 1H), 7,67 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,52 (т, 1H, J=8,4 Гц), 4,64 (т, 4H, J=12,8 Гц).

Приклад 351



3,3-Дифлуор-N-{3-[6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}азетидин-1-карбоксимідамід

До суміші 1-(3-амінопропіл)-6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону (одержаний аналогічним способом до прикладу 6; 50 мг, 0,14 ммоль) та 1-(1H-бензотриазол-1-іл)-1-(3,3-дифлуоразетидин-1-іл)метаніміну (47,5 мг, 0,174 ммоль) в ДМФ (0,46 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,061 мл, 0,35 ммоль) в атмосфері азоту та нагрівали при 60 °C в атмосфері азоту протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та обробляли 4N HCl в діоксані (0,25 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв., потім концентрували в вакуумі та азеотропно відганяли з гептанами (3 × 10 мл). Залишок розчиняли у воді (1 мл) та чистили, застосовуючи середнього тиску хроматографію з оберненою фазою (C18) (від 100:0 до 70:30 вода/ацетонітрил), одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (22 мг, 33 %).

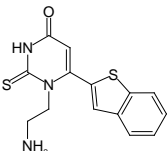
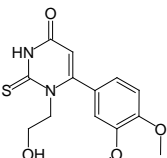
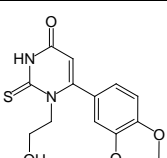
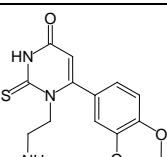
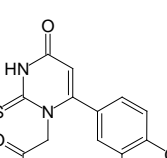
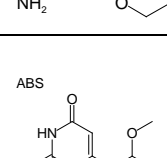
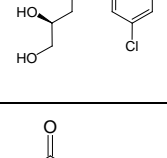
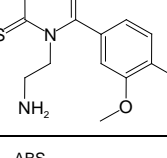
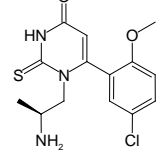
МС (ЕС+) 428,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,36 (ддд, 1H, J=9,1, 8,2, 3,2 Гц), 7,21-7,24 (м, 2H), 5,85 (с, 1H), 4,6 (ш с, 1H), 4,45 (тд, 4H, J=11,4, 4,7 Гц), 3,92 (с, 3H), 3,80 (ш с, 1H), 3,12 (тд, 2H, J=6,0, 2,4 Гц), 2,00-2,05 (м, 1H), 1,72-1,82 (м, 1H).

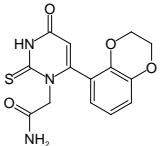
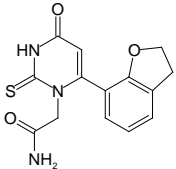
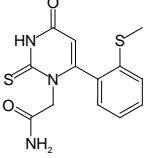
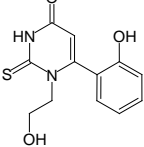
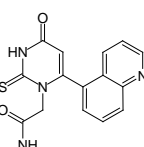
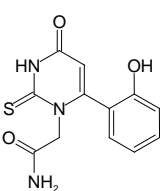
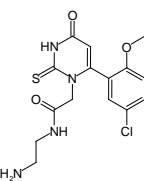
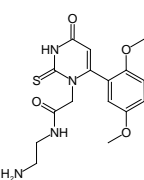
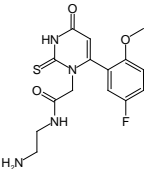
Наступні приклади з Таблиці 6 (додатки до Таблиці 2) одержували з відповідної карбонової кислоти, одержуючи проміжний бета-кетоестер, як описано вище для одержань в частині карбонова кислота, з наступним застосуванням інших способів, описаних в I. Бета-кетоестерному розділі, а також стандартних способів та методик, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

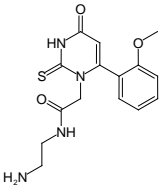
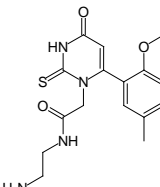
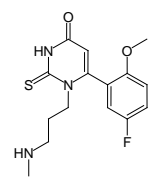
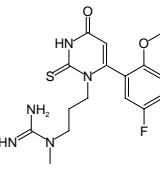
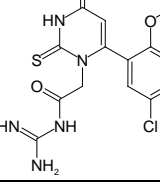
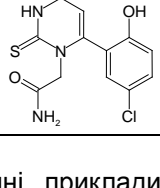
Таблиця 6

Приклади з частини Карбонова кислота

Приклад #	Структура	Назва сполуки	Мас. Спост.	¹ H ЯМР Спектральні дані або ВЕРХ час утримання та умови
352		N-{2-[6-(2,5-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}гліцинамід	365,2	0,32 хв. Waters Acqity HSS T3, 2,1 × 50 мм, C18, 1,7μm; A: 0,1 % мурашина кислота у воді; Рухома фаза B: 0,1 % мурашина кислота в MeCN A: 0,1 % аміаку у воді; Рухома фаза B: 0,1 % аміаку в MeCN Швидкість потоку 1,25мл/хв.
353		N-{3-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}метансульфонамід	404,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,59 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H) 7,54 (д, J=2,7 Гц, 1H) 7,22 (д, J=9,0 Гц, 1H) 6,86 (т, J=6,2 Гц, 1H), 5,86 (д, J=2,2 Гц, 1H) 4,28 (ш с, 1H) 3,84 (с, 3H) 3,65 (ш с, 1H) 2,75-2,78 (м, 3H) 2,71 (тт, J=12,7, 6,3 Гц, 2H) 1,71-1,81 (м, 1H) 1,56-1,66 (м, 1H)

354		1-(2-аміноетил)-6-(1-бензотіофен-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	305,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,09 (ш с, 1H), 8,01 (ш с, 3H), 7,98 (ш с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,49 (ш с, 2H), 6,12 (с, 1H), 4,50 (ш с, 2H), 3,12 (ш с, 2H)
355		6-(3,4-диметоксифеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	309,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 7,12 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,72 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,19 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,57 (кв, J=6,1 Гц, 2H)
356		6-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	307,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 7,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,94-6,97 (м, 1H), 6,92 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,72 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,25-4,33 (м, 4H), 4,17 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,55 (кв, J=6,1 Гц, 2H)
357		1-(2-аміноетил)-6-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	306,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 7,89-8,01 (м, 3H), 7,07 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,92-7,02 (м, 2H), 5,75 (с, 1H), 4,34 (ш с, 2H), 4,30 (ш с, 4H), 2,91-2,98 (м, 2H)
358		2-[6-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	320,0	2,039 хв. Symmetry-C18 2,1 × 50 мм 3,5 мкм Рухома фаза- A=0,1 % FA в MeCN, B=0,1 %FA у воді; Час(хв.)/% B=0/90,0,5/90, 2/55,3/55,3,5/10,6,5/10,7/90; Швидкість потоку:0,5 мл/хв., Колонка Темп=40 °C; Розріджувач: ACN
359		6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-[(2S)-2,3-дигідроксипропіл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	343,0	2,018 хв. AQUITY VEN C-18,2,1 × 50мм, 1,7 мкм Рухома фаза:A-0,1 %FA в MeCN, B-0,1 %FA у воді T/%B(хв.):0/90,0,7/90,2/55,3/55,3,8/5, 5,8/5,6/90 Швидкість потоку: 0,5мл/хв., Розріджувач:ACN, Темп-40 °C
360		1-(2-аміноетил)-6-(3,4-диметокси-феніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	308,1	¹ H ЯМР (600МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,44 (ш с, 4H), 7,17 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 7,05-6,96 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,36 (ш с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,97 (т, J=7,2 Гц, 2H)
361		1-[(2S)-2-амінопропіл]-6-(5-хлор-2-метокси-феніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	326,1	4,82 хв. XBridge C-18 4,6 × 150 мм, 3,5 мкм М фаза: A=MeCN; B=5 мм амонію ацетат у воді; TIME (хв.) %OF B: 0/95, 1/95, 3/5, 10/5, 10,05/95 швидкість потоку: 0,8мл/хв., Розріджувач: ACN
362		1-(2-аміноетил)-6-(1,3-бензотіазол-7-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	305,1	¹ H ЯМР (ДМСО-d6) δ м.ч. 9,53 (с, 1H), 8,28 (дд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,80-8,10 (м, 3H), 7,68-7,77 (м, 2H), 6,07 (с, 1H), 4,44-4,54 (м, 1H), 4,02 (ш с, 1H), 2,92-2,98 (м, 1H), 2,83-2,91 (м, 1H)

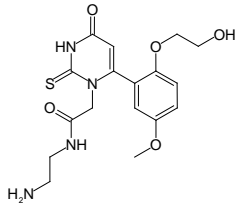
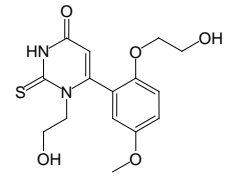
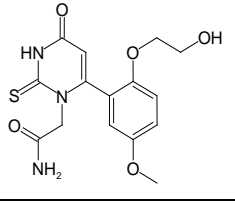
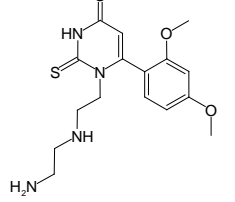
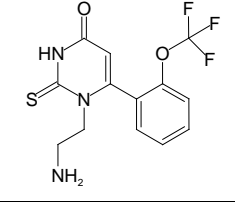
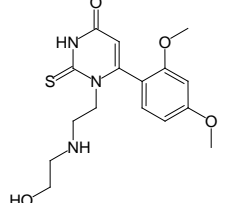
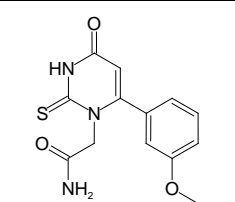
363		2-[6-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	319,8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,84 (ш с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,02 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 2H), 6,91 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,70-6,76 (м, J=1,5 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,42 (ш с, 1H), 4,26-4,38 (м, 4H), 3,93-4,07 (м, J=7,0 Гц, 1H)
364		2-[6-(2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	304,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,80 (ш с, 1H), 7,38 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,87-6,95 (м, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,38-5,53 (м, 1H), 4,61 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,98-4,11 (м, 1H), 3,24 (т, J=9,0 Гц, 3H)
365		2-{6-[2-(метилсульфаніл)феніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)іл}-ацетамід	307,8	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,48-7,55 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22-7,32 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,54 (д, J=17,1 Гц, 1H), 3,97 (д, J=18,1 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H)
366		1-(2-гідроксіетил)-6-(2-гідрокси-феніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	264,7	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,71 (ш с, 1H), 10,25 (с, 1H), 7,30-7,42 (м, 1H), 7,25 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,86-7,00 (м, 2H), 5,71 (с, 1H), 4,72 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,51-4,63 (м, 1H), 3,60-3,74 (м, 1H), 3,43-3,55 (м, J=6,0 Гц, 2H)
367		2-[4-оксо-6-(хінолін-5-іл)-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	313,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,75-13,08 (м, 1H), 9,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82-7,91 (м, 1H), 7,62 (ш с, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,98 (ш с, 1H), 6,00 (с, 1H)
368		2-[6-(2-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	277,8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 10,37 (ш с, 1H), 7,37 (ш с, 1H), 7,30-7,36 (м, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,98 (ш с, 1H), 6,96 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,84-6,90 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,43 (ш с, 1H), 3,94 (ш с, 1H), 3,16 (д, J=5,0 Гц, 1H)
369		N-(2-аміноетил)-2-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	369,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,93 (ш с, 1H), 8,24 (ш с, 1H), 7,88 (ш с, 3H), 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,28-7,10 (м, 2H), 5,93 (с, 1H), 5,43 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,05-3,92 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,16 (д, J=4,5 Гц, 2H), 2,76-2,61 (м, 2H)
370		N-(2-аміноетил)-2-[6-(2,5-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	365,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,89 (с, 1H), 8,18 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,82 (ш с, 3H), 7,01-7,16 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,25-5,53 (м, 1H), 4,02 (д, J=17,1 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,73 (ш с, 3H), 3,10-3,20 (м, 2H), 2,59-2,75 (м, 2H)
371		N-(2-аміноетил)-2-[6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)іл]-ацетамід	353,1	0,849 хв. PXMC-C(4#-302) Ultimate XB-C18 2,1 × 30 мм Рухома фаза: від 0 MeCN (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО) до 60 %MeCN (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО)

372		N-(2-аміноетил)-2-[6-(2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	335,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 8,28 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,51-7,59 (м, 1H), 7,27 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,01-7,10 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,45 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,23 (д, J=16,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,23-3,29 (м, 1H), 2,87-3,00 (м, 2H)
373		N-(2-аміноетил)-2-[6-(2-метокси-5-метилфеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	349,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,34 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,44 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,26 (д, J=17,1 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,33-3,43 (м, 1H), 3,24-3,29 (м, 1H), 2,85-3,00 (м, 2H), 2,30 (с, 3H)
374		6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-1-[3-(метиламі-но)пропіл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	324,1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₃): δ м.ч. 7,33 (тд, J=8,03, 3,01 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 5,84 (с, 1H), 4,66-4,50 (ш с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,85-3,73 (ш м, 1H), 2,86 (т, J=7,53 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,15-2,00 (м, 1H), 1,96-1,81 (м, 1H)
375		1-[3-[6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл]-1-метилгуанідин	366,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 12,82 (с, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,17-7,06 (ш м, 4H), 5,86 (д, J=2,01 Гц, 1H), 4,45-4,31 (ш с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,67-3,54 (ш м, 1H), 3,19-3,12 (ш м, 2H), 2,75-2,65 (м 3H), 1,91-1,73 (м, 1H), 1,72-1,56 (м, 1H)
376		N-карбамімідоїл-2-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	367,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 13,08 (с, 1 H), 11,64 (ш с, 1 H), 8,19 (ш с, 4 H), 7,61 (дд, J=9,03, 2,51 Гц, 1 H), 7,34-7,30 (м, 1 H), 7,22 (д, J=9,03 Гц, 1H), 6,00 (с, 1 H), 5,15 (ш с, 1 H), 4,45 (ш с, 1 H), 3,83 (с, 3 H)
377		2-[6-(5-хлор-2-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	312,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,80 (ш с, 1H), 10,64 (ш с, 1H), 7,34-7,42 (м, 2H), 7,10 (д, J=9,5 Гц, 2H), 6,95 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,47 (ш с, 1H), 3,92 (ш с, 1H)

Наступні приклади з Таблиці 7 (додатки до Таблиці 3) одержували з відповідного метилкетону, одержуючи проміжний бета-кетоестер, як описано вище для одержань в частині метилкетонowego синтезу, з наступним застосуванням інших способів, описаних в І. Бета-кетоестерному розділі, а також стандартних способів та методик, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

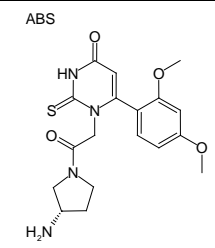
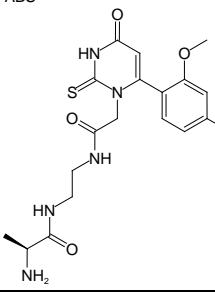
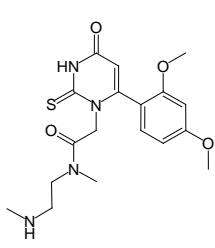
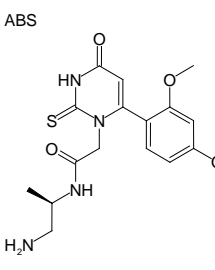
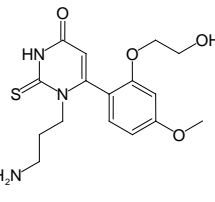
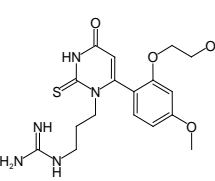
Таблиця 7

Приклади з метилкетонowego синтезу

Приклад #	Структура	Назва сполуки	Мас. Спост.	¹ H ЯМР Спектральні дані або ВЕРХ час утримання та умови
378		N-(2-аміноетил)-2-{6-[2-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід	395,1	1,10 хв. Xtimate C18, 2,1*30 мм Рухома фаза: від 0 % MeCN у воді (0,1 % ТФО у воді) до 30 % MeCN у воді (0,1 % ТФО у воді)
379		6-[2-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	339,2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ м.ч. 7,11-7,04 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,74-4,59 (м, 2H), 4,12-4,06 (м, 2H), 3,95-3,83 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 6H), 3,68-3,60 (м, 1H)
380		2-{6-[2-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід	374,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,79 (с, 1H), 7,35 (ш с, 1H), 6,99-7,15 (м, 3H), 6,76 (ш с, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,24-5,43 (м, 1H), 4,73-4,92 (м, 1H), 4,01 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,84-3,95 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,62 (т, J=5,0 Гц, 2H)
381		1-{2-[(2-аміноетил)аміно]етил}-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	351,1	0,77 хв. Waters Acqity HSS T3, 2,1 × 50мм, C18, 1,7μm; A: 0,1 % мурашина кислота у воді; Рухома фаза В: 0,1 % мурашина кислота в MeCN A: 0,1 % аміаку у воді; Рухома фаза В: 0,1 % аміаку в MeCN Швидкість потоку 1,25 мл/хв.
382		1-(2-аміноетил)-2-тіоксо-6-[2-(трифлуорметокси)феніл]-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	331,9	3,41 хв. Waters symmetry 2,1 × 50 мм 5 мкм Рухома фаза: від 0 % MeCN у воді (0,1 % ТФО) до 30 % MeCN у воді (0,1 % ТФО)
383		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-{2-[(2-гідроксіетил)-аміно]етил}-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	351,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,68 (ш с, 2H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10-7,21 (м, 1H), 6,70-6,75 (м, 1H), 6,63-6,69 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,18 (ш с, 1H), 4,69 (ш с, 1H), 3,99 (ш с, 1H), 3,85-3,81 (м, 6H), 3,70-3,78 (м, 1H), 3,55 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,06 (ш с, 1H), 2,97-3,01 (м, 1H) 2,84 (ш с, 2H)
384		2-[6-(3-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	292,0	3,661 хв. XBRIDGE-C18 4,6 × 75 мм 3,5 мкм Рухома фаза- A=0,1 % FA в MeCN, B=0,1 % FA у воді Час(хв.)/% B=0/90, 0,8/90, 1,8/55, 3/5, 6,5/5,7/90 Швидкість потоку: 0,8 мл/хв., Колонка Темп=40 °C; Розріджувач: ACN

385		2-[6-(2,4-диметокси- феніл)-4-оксо-2-тіоксо- 3,4-дигідропіримідин- 1(2H)-іл]-N-(2-гідроксі- етил)ацетамід	365,4	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,98 (ш с, 1H) 7,15 (д, J=8,5 Гц, 1H) 6,65 (д, J=2,0 Гц, 1H) 6,60 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H) 5,50 (ш с, 1H) 4,20 (д, J=15,1 Гц, 1H) 3,87 (с, 3H) 3,85 (с, 3H) 3,41-3,53 (м, 2H) 3,14-3,22 (м, 2H)
386		2-[6-(2,6- диметоксифеніл)-4- оксо-2-тіоксо-3,4- дигідропіримідин-1(2H)- іл]ацетамід	321,8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,75 (ш с, 1H) 7,45 (т, J=8,5 Гц, 1H) 7,13 (ш с, 1H) 6,92 (с, 1H) 6,77 (д, J=8,0 Гц, 2H) 5,76 (с, 1H) 4,33-4,80 (м, 2H) 3,74(с, 1H)
387		2-[6-[4-(2- гідроксіетокси)-2- метоксифеніл]-4-оксо-2- тіоксо-3,4- дигідропіримідин-1(2H)- іл]ацетамід	352,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,76 (с, 1H), 7,31 (ш с, 1H), 7,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 5,74 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 4,04 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,89 (ш с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,72 (т, J=4,8 Гц, 2H)
388		2-[6-(2,4-дime- токсифеніл)-4-оксо-2- тіоксо-3,4-дигідропі- римідин-1(2H)-іл]-N- [(3R)-піролідин-3- іл]ацетамід	391,2	0,965 хв. РХМС-Al(4#-302) Ultimate ХВ-С18 2,1 × 30 мм Рухома фаза: від 0 MeCN (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО) до 60 %MeCN (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО)
389		1-{2-[(3R)-3- амінопіролідин-1-іл]-2- оксоетил}-6-(2,4- диметоксифеніл)-2- тіоксо-2,3-дигідропіри- мідин-4(1H)-он	413,2	0,972 хв. РХМС-Al(4#-302) Ultimate ХВ-С18 2,1 × 30 мм Рухома фаза: від 0 MeCN (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО) to 60 % MeCN (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО)
390		N-(2-аміноетил)-2-[6- (2,4-диметоксифеніл)-4- оксо-2-тіоксо-3,4- дигідропіримідин-1(2H)- іл]-N-метилацетамід	379,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,17 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,60 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,65 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,33 (д, J=16,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,59-3,70 (м, 1H), 3,36-3,49 (м, 1H), 3,02 (ш с, 2H), 2,97 (с, 3H)
391		2-[6-(2,4- диметоксифеніл)-4- оксо-2-тіоксо-3,4-ди- гідропіримідин-1(2H)-іл]- N-[2-(метиламіно)- етил]ацетамід	379,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 8,34 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,42 (д, J=16,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J=16,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,40-3,48 (м, 1H), 3,33-3,38 (м, 1H), 3,00-3,07 (м, 2H), 2,69 (с, 3H)

392		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-N-[2-(диметиламіно)етил]-ацетамід	393,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,82 (с, 1H), 10,19 (ш с, 1H), 8,28 (ш с, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 5,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,37 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,02 (д, J=16,6 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,95 (д, J=18,1 Гц, 2H), 2,70 (ш с, 6H)
393		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-N-[(3S)-піролідин-3-іл]ацетамід	391,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,16 (дд, J=8,3, 5,3 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,61 (дт, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,39-5,62 (м, 1H), 4,16-4,34 (м, 2H), 3,88 (д, J=3,5 Гц, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,09-3,17 (м, 1H), 2,95-3,02 (м, 1H), 2,14-2,32 (м, 1H), 1,80-1,98 (м, 1H)
394		N-[(2S)-1-амінопропан-2-іл]-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	379,2	¹ H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d ₄ , ротамерна суміш) δ м.ч. 7,20 (д, J=8,0 Гц, 0,4H) 7,14 (д, J=8,5 Гц, 0,6H) 6,67 (д, J=2,0 Гц, 1H) 6,61 (тд, J=2,3, 8,5 Гц, 1H) 5,81 (с, 0,6H), 5,79 (с, 0,4H) 5,63 (д, J=15,6 Гц, 1H) 5,35-5,27 (м, 1H) 4,35-4,27 (м, 0,4H) 4,20 (д, J=16,6 Гц, 0,6H) 4,05-3,94 (м, 1H) 3,89 (с, 2H), 3,87 (с, 1H) 3,85 (д, J=1,5 Гц, 3H) 3,04-2,92 (м, 0,7H) 2,89-2,77 (м, 1,3H) 1,19 (д, J=6,5 Гц, 1H) 1,05 (д, J=7,0 Гц, 2H)
395		N-[(2R)-2-амінопропіл]-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	379,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,22 (т, J=8,3 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,37-5,64 (м, 1H), 4,35 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,93 (д, J=2,5 Гц, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,34-3,47 (м, 3H), 1,25 (дд, J=13,3, 5,8 Гц, 3H)
396		N-[(2S)-2-амінопропіл]-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	379,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,81 (ш с, 1H), 8,24 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,97 (ш с, 3H), 7,07 (дд, J=11,8, 8,3 Гц, 1H), 6,65-6,73 (м, 1H), 6,59 (дд, J=8,4, 4,1, 2,0 Гц, 1H), 5,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,28-5,50 (м, 1H), 4,06 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,83 (д, J=2,5 Гц, 3H), 3,81 (с, 2H), 3,21 (д, J=6,5 Гц, 1H), 2,93-3,09 (м, 2H), 0,93-1,06 (м, 3H)
397		6-(2,4-диметоксифеніл)-1-[2-оксо-2-(піперазин-1-іл)етил]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	391,2	0,879 хв. Xtimate C18,2,1 × 30 мм, 3 мкм Рухома фаза: від 0 % MeCN у воді (0,0685 % ТФО у воді) до 60 % MeCN у воді (0,0685 % ТФО у воді)

398	 <p>ABS</p>	1-{{2-[(3S)-3-амінопіролідін-1-іл]-2-оксоетил}-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	413,0	0,988 хв. PXMC-Al(4#-302) Xtimate C18,2,1 × 30 мм, 3 мкм Рухома фаза: від 0 % MeCN (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО) до 60 % MeCN (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО)
399	 <p>ABS</p>	N-[2-({6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетил)аміно)етил]-L-аланінамід	436,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,33 (с, 1H) 8,12 (ш с, 1H) 8,06 (ш с, 1H) 7,07 (д, J=8,5 Гц, 1H) 6,68 (д, J=2,5 Гц, 1H) 6,56-6,63 (м, 1H) 5,77 (с, 1H), 5,38 (ш с, 1H) 4,22 (ш, 3H) 3,97 (д, J=13,6 Гц, 1H) 3,82-3,88 (м, 3H) 3,81 (с, 3H) 3,37-3,48 (м, 1H) 2,99 (ш с, 4H) 1,17 (д, J=7,0 Гц, 3H)
400		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-N-метил-N-[2-(метиламіно)-етил]ацетамід	393,2	¹ H ЯМР (МЕТАНОЛ-d ₄ , ротамерна суміш) δ м.ч. 7,18 (д, J=8,5 Гц, 0,6H) 7,13 (д, J=8,5 Гц, 0,4H) 6,67 (д, J=2,0 Гц, 1H) 6,56-6,63 (м, 1H) 5,74-5,81 (м, 1H) 5,66 (д, J=16,6 Гц, 1H) 4,23-4,38 (м, 1H) 3,87-4,00 (м, 3H) 3,80 (с, 3H) 3,53 (дт, J=13,6, 6,8 Гц, 0,6H) 3,34-3,40 (м, 0,4H) 3,14-3,27 (м, 1H) 2,93 (с, 2H) 2,84 (с, 1H) 2,57-2,73 (м, 2H) 2,38 (с, 2H) 2,33 (с, 1H)
401	 <p>ABS</p>	N-[(2R)-1-амінопропан-2-іл]-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	379,1	¹ H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d ₄ , ротамерна суміш) δ м.ч. 7,20 (д, J=8,0 Гц, 0,4H) 7,14 (д, J=8,5 Гц, 0,6H) 6,67 (д, J=2,0 Гц, 1H) 6,61 (тд, J=2,3, 8,5 Гц, 1H) 5,81 (с, 0,6H) 5,79 (с, 0,4H) 5,63 (д, J=15,6 Гц, 1H) 5,35-5,27 (м, 1H) 4,35-4,27 (м, 0,4H) 4,20 (д, J=16,6 Гц, 0,6H) 4,05-3,94 (м, 1H) 3,89 (с, 2H) 3,87 (с, 1H) 3,85 (д, J=1,5 Гц, 3H) 3,04-2,92 (м, 0,7H) 2,89-2,77 (м, 1,3H) 1,19 (д, J=6,5 Гц, 1H) 1,05 (д, J=7,0 Гц, 2H)
402		1-(3-амінопропіл)-6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	352,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,75 (с, 1H), 7,73 (ш с, 3 H), 7,28 (д, J=8,03 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,51 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=8,53, 2,51 Гц, 1H), 5,77-5,73 (м, 1H), 4,40 (ш с, 1H), 4,10 (т, J=5,02 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,75-3,66 (ш с, 1H), 3,64 (т, J=5,02 Гц, 2H), 2,50-2,51 (м, 2H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H)
403		1-(3-{6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}пропіл)гуанідин	394,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,70 (с, 1H), 7,35 (т, J=6,02 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,22-6,74 (ш с, 4H), 6,71 (д, J=2,51 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,03, 2,51 Гц, 1H), 5,73 (д, J=2,01 Гц, 1H), 4,87 (ш с, 1H), 4,39 (ш с, 1H), 4,15-4,02 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,60-3,74 (м, 3H), 2,98-2,93 (м, 2H), 1,85-1,68 (м, 1H), 1,66-1,51 (м, 1H)

404		N-(2-аміноетил)-2-{6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід	395,12	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ м.ч. 8,35-8,26 (м, 0,3H), 7,18 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,01 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,53, 2,01 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,52-5,37 (ш м, 1H), 4,42-4,29 (ш м, 1H), 4,20-4,09 (м, 2H), 3,90-3,79 (м, 5H), 3,43-3,33 (м, 2H), 3,00-2,90 (м, 2H)
405		N-(2-аміноетил)-2-{6-[5-флуор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід	383,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ м.ч. 7,27 (тд, J=9,03, 3,01 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=9,03, 4,02 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,03, 2,51 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,50-5,38 (ш м, 1H), 4,36-4,26 (ш м, 1H), 4,20-4,10 (м, 2H), 3,84 (т, J=4,02 Гц, 2H), 3,44-3,33 (м, 2H), 3,00-2,93 (м, 2H)
406		1-(3-амінопропіл)-6-[5-флуор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	340,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ м.ч. 7,31 (тд, J=9,03, 3,01 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 5,85 (с, 1H), 4,57-4,44 (ш с, 1H), 4,03-3,90 (ш м, 2H), 3,97-3,96 (м, 1H), 3,84 (т, J=4,02 Гц, 2H), 2,79 (т, J=8,03 Гц, 2H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,95-1,82 (м, 1H)
407		1-(3-{6-[5-флуор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}пропіл)гуанідин	382,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ м.ч. 7,30 (тд, J=9,03, 3,01 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 5,84 (с, 1H), 4,60-4,46 (ш м, 1H), 4,19-4,10 (м, 2H), 3,96-3,79 (м, 3H), 3,10-3,01 (м, 2H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 1H)
408		3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропаннітрил	318,1	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. δ 9,57 (ш с, 1H), 7,22 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,53, 2,51 Гц, 1H), 6,55 (д, J=2,51 Гц, 1H), 5,85 (д, J=2,51 Гц, 1H), 4,67-4,53 (ш м, 1H), 4,19-4,05 (ш м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,19-3,06 (м, 1H), 2,71-2,63 (м, 1H)
409		6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	338,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,65 (с, 1H), 7,22 (ш с, 1H), 6,78-6,53 (ш м, 2H), 5,68 (ш с, 1H), 4,90-4,78 (ш м, 1H), 4,72-4,62 (ш м, 1H), 4,59-4,42 (ш м, 1H), 4,19-3,97 (ш м, 2H), 3,81 (ш с, 3H), 3,64 (ш с, 3H)
410		2-[6-(4-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	314,1	0,905 хв. РХМС-С (4#-302) Ultimate ХВ-С18 2,1 × 30 мм Рухома фаза: від 0 МеСН (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО) до 60 % МеСН (0,1 %ТФО) у воді (0,1 %ТФО)
411		6-[5-флуор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	326,8	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.ч. 7,25 (тд, J=9,03, 3,01 Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 5,80 (с, 1H), 4,76-4,65 (м, 1H), 4,61 (ш с, 1H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,88-3,78 (м, 3H), 3,66-3,60 (м, 1H)

412		2-{6-[5-флуор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід	362,1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.ч. 7,25 (тд, J=9,03, 3,01, 1H), 7,15 (дд, J=9,03, 4,02 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,03, 3,01 Гц, 1H), 5,84 (с, 3H), 5,67-5,42 (ш с, 1H), 4,37-4,18 (ш с, 1H), 4,14 (т, J=4,52 Гц, 2H), 3,83 (т, J=4,02 Гц, 2H)
413		6-[4-флуор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	327,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,71 (с, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,12 (дд, J=11,54, 2,01 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=8,53, 2,51 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,73 (д, J=2,01 Гц, 1H), 4,97-4,79 (ш с, 1H), 4,77-4,62 (ш с, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,16-4,04 (м, 2H), 3,64 (ш т, J=4,52 Гц, 2H), 3,61-3,49 (м, 2H)
414		2-{6-[4-флуор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід	362,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,80 (с, 1H), 7,33 (ш с, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,12 (д, J=11,54 Гц, 1H), 7,01 (ш с, 1H), 6,91-6,83 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,52-5,22 (ш с, 1H), 4,97-4,81 (ш м, 1H), 4,17-4,05 (ш м, 2H), 4,02-3,85 (ш с, 1H), 3,69-3,60 (ш м, 2H)
415		N-(2-аміноетил)-2-{6-[4-флуор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід	383,2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.ч. 8,33-8,24 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,00 (дд, J=10,90, 1,71 Гц, 1H), 6,81 (тд, J=8,03, 2,01 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,52-5,39 (ш м, 1H), 4,37-4,26 (ш м, 1H), 4,23-4,12 (м, 2H), 3,85 (ш т, J=4,02 Гц, 2H), 3,47-3,35 (м, 2H), 3,00-2,91 (м, 2H)
416		2-[6-(2,3-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	322,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,77 (ш с, 1H), 7,26 (ш с, 1H), 7,17-7,23 (м, 1H), 7,08-7,17 (м, 1H), 6,93 (ш с, 1H), 6,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,75 (ш с, 1H), 5,42 (ш с, 1H), 4,11 (ш с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,72 (с, 3H)
417		2-[6-(4-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	326,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,81 (ш с, 1H), 7,34 (ш с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,10-7,14 (м, 1H), 7,04 (ш с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,43 (ш с, 1H), 3,86 (с, 4H)
418		2-[6-(2-метокси-4-метил-феніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	306,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,78 (ш с, 1H), 7,04 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (с, 2H), 6,85 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 3,86-3,94 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,36 (с, 3H)
419		1-{2-[6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-етокси}гуанідин	354,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 8,45 (ш с, 1H), 7,30 (тд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,10-7,24 (м, 2H), 5,83 (с, 1H), 4,73-4,83 (м, 1H), 3,97-4,16 (м, 3H), 3,89 (с, 3H)

420		2-{6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл}ацетамід	374,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,72 (ш с, 1Н), 7,32 (ш с, 1Н), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,97 (ш с, 1Н), 6,69 (ш с, 1Н), 6,60 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 5,74 (д, J=11,0 Гц, 1Н), 5,32 (ш с, 1Н), 4,84 (ш с, 1Н), 4,08 (д, J=4,0 Гц, 2Н), 3,97 (ш с, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 3,64 (ш с, 2Н)
421		2-{2-[3-(2-аміно-2-оксоетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл]-4-флуор-фенокси}-етилацетат	404,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 8,09 (с, 0,6Н), 7,57 (ш с, 0,2Н), 7,27 (тд, J=8,5, 3,0 Гц, 1Н), 7,14 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=8,3, 3,3 Гц, 1Н), 6,99 (ш с, 0,2Н), 5,83 (с, 1Н), 5,67 (д, J=14,1 Гц, 1Н), 4,30-4,46 (м, 2Н), 4,22-4,30 (м, 2Н), 4,12 (д, J=17,1 Гц, 1Н), 2,06 (с, 3Н)

Наступні приклади з Таблиці 8 (додатки до Таблиці 4) одержували з відповідного арилгалогеніду, одержуючи проміжний бета-кетоестер, як описано вище для одержань в частині арилгалогенідного синтезу, з наступним застосуванням способів, описаних в І. Бета-кетоестерному розділі, а також стандартних способів та методик, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Таблиця 8

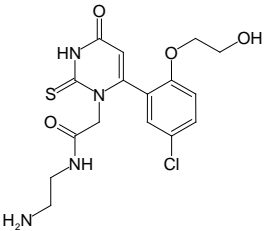
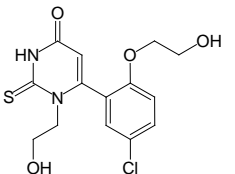
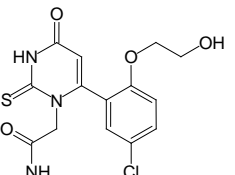
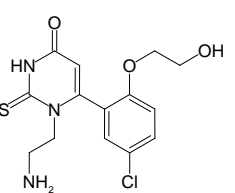
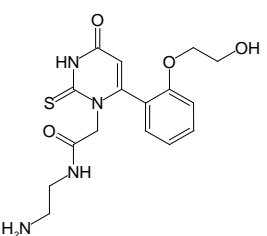
Приклади з арилгалогенідного синтезу

При-клад #	Структура	Назва сполуки	Мас. Спост.	¹ Н ЯМР Спектральні дані або ВЕРХ час утримання та умови
422		2-{6-[5-(2-гідроксіетокси)-2-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл}ацетамід	352,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,09-7,18 (м, 1Н), 7,03-7,09 (м, 1Н), 6,88 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 5,81 (с, 1Н), 5,46-5,63 (м, 1Н), 4,17 (ш с, 1Н), 4,00 (д, J=3,5 Гц, 2Н), 3,84 (с, 5Н)
423		2-{4-[3-(2-аміноетил)-6-оксо-2-тіоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл]-3-метоксифенокси}-ацетамід	351,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,85 (с, 1Н) 8,06 (ш с, 3Н) 7,69 (с, 1Н) 7,48 (с, 1Н) 7,30 (д, J=8,53 Гц, 1Н) 6,82 (д, J=2,01 Гц, 1Н) 6,67 (дд, J=8,53, 2,01 Гц, 1Н) 5,75 (с, 1Н) 4,71-4,60 (ш с, 1Н) 4,51 (с, 2Н) 3,94-3,81 (м, 4Н) 2,95-2,80 (м, 2Н)

Наступні приклади з Таблиці 9 одержували з відповідного арилестеру або лактону, одержуючи проміжний бета-кетоестер, як описано вище для одержань в частині естерного синтезу, з наступним застосуванням способів, описаних в І. Бета-кетоестерному розділі, а також стандартних способів та методик, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

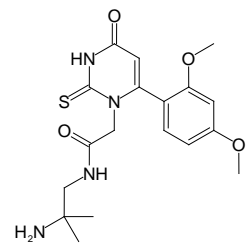
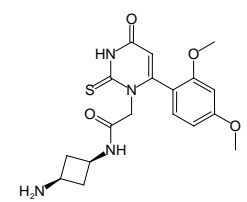
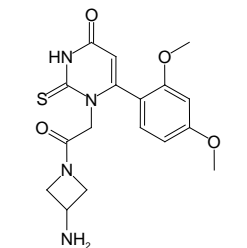
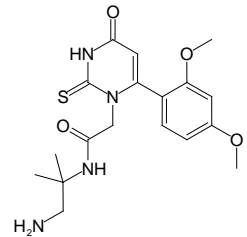
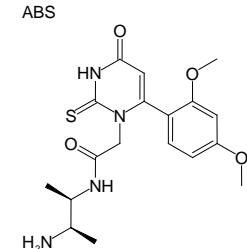
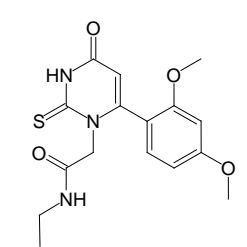
Таблиця 9

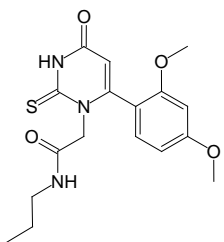
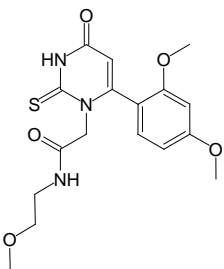
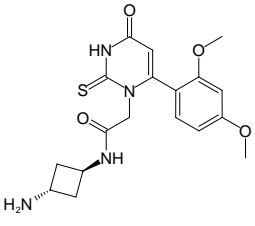
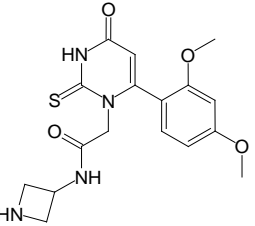
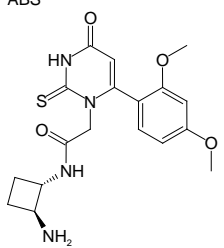
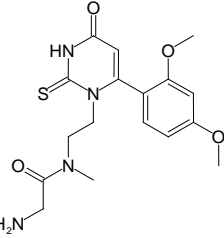
Приклади з естерного синтезу

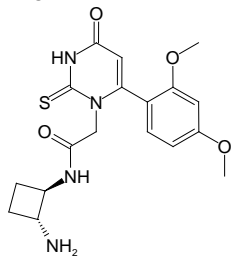
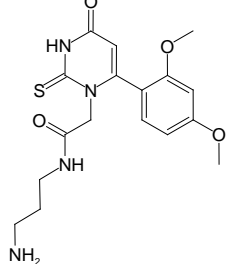
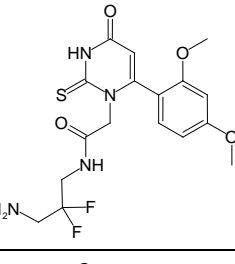
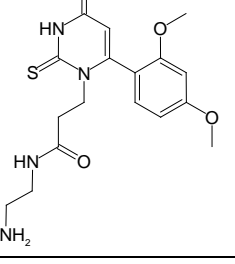
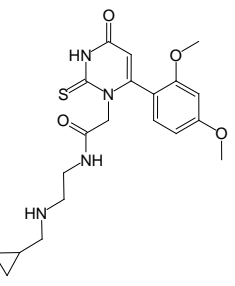
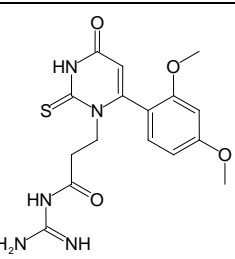
Приклад #	Структура	Назва сполуки	Мас. Спост.	¹ H ЯМР Спектральні дані або ВЕРХ час утримання та умови
424		N-(2-аміноетил)-2-(6-[5-хлор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетамід	398,9	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 7,50 (дд, J=9,03, 3,01 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=2,51 Гц, 1 H), 7,17 (д, J=9,03 Гц, 1 H), 5,88 (с, 1H), 5,56-5,43 (ш м, 1H), 4,31-4,06 (м, 4H), 3,84 (т, J=4,52 Гц, 2H), 3,44-3,33 (м, 2H), 3,03-2,89 (м, 2H)
425		6-[5-хлор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	342,7	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,73 (ш с, 1H), 7,52 (ш с, 1H), 7,40 (ш с, 1H), 7,28-7,15 (ш м, 1H), 5,88-5,72 (ш м, 1H), 4,92 (ш с, 1H), 4,78 (ш с, 1H), 4,48 (ш с, 1H), 4,08 (ш с, 2H), 3,73-3,52 (ш м, 4H)
426		2-(6-[5-хлор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетамід	378,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,84 (ш с, 1H), 7,54 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 4,86 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,04-4,13 (м, 2H), 3,95 (ш с, 1H), 3,58-3,70 (м, 2H)
427		1-(2-аміноетил)-6-[5-хлор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	341,9	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 8,49 (ш с, 1H) 7,56 (дд, J=9,3, 2,3 Гц, 1H) 7,45 (д, J=2,5 Гц, 1H) 7,22 (д, J=9,0 Гц, 1H) 5,87 (с, 1H) 4,62 (ш с, 2H) 4,12-4,30 (м, 3H) 3,85 (ш с, 2H) 3,14-3,25 (м, 1H) 3,04-3,13 (м, J=8,0 Гц, 1H)
428		N-(2-аміноетил)-2-(6-[2-(2-гідроксіетокси)феніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетамід	365,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 8,28 (т, J=5,8 Гц, 1H) 7,48-7,55 (м, 1H) 7,27 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H) 7,16 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,06 (тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H) 5,85 (с, 1H), 5,44 (ш с, 1H) 4,31 (д, J=15,1 Гц, 1H) 4,13-4,20 (м, 2H) 3,85 (ддд, J=5,4, 3,9, 2,3 Гц, 2H) 3,33-3,40 (м, 2H) 2,92 (т, J=5,8 Гц, 2H)

Наступні приклади з Таблиці 10 одержували з відповідної тіоурацилкарбонової кислоти, як описано вище для одержань в III. Розділі щодо амідного сполучення, та застосовуючи способи, описані в I. Бета-кетоестерному розділі, а також стандартні способи та методики, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Приклади зі способу амідного сполучення

Приклад#	Структура	Назва сполуки	Мас. Спост.	¹ H ЯМР Спектральні дані або ВЕРХ час утримання та умови
429		N-(2-аміно-2-метилпропіл)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	392,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 8,42 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,41 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,31 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,34-3,40 (м, 1H), 3,09-3,17 (м, 1H), 1,22-1,29 (м, 5H), 1,26 (д, J=5,5 Гц, 6H)
430		N-(цис-3-аміноциклобутил)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	391,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 8,31 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,53 (ш с, 1H), 4,20 (ш с, 1H), 3,90-3,98 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,43-3,52 (м, 1H), 2,57-2,76 (м, 2H), 1,93-2,14 (м, 2H)
431		1-[2-(3-аміноазетидин-1-іл)-2-оксоетил]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он	377,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,21 (дд, J=14,05, 8,53 Гц, 1H), 6,70-6,58 (м, 2H), 5,80 (с, 1H), 5,38-5,28 (ш м, 1H), 5,18-5,09 (ш м, 1H), 4,44-4,25 (м, 5H), 4,23-4,11 (м, 2H), 4,11-3,92 (м, 1H), 3,86 (с, 6H)
432		N-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	392,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,81 (ш с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,79-7,63 (ш с, 3H), 7,08 (д, J=8,03 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,61 (д, J=8,50 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,42 (ш с, 1H), 4,05 (ш с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,94 (с, 2H), 1,13 (с, 3H), 1,09 (с, 3H)
433		N-[(2R,3R)-3-амінобутан-2-іл]-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	393,1	0,931 хв Ximate C18 2,1 × 30мм 3 мкм Рухома фаза: від 0 % MeCN (0,1 % ТФО) у воді (0,1 % ТФО) до 60 % MeCN (0,1 % ТФО) у воді (0,1 % ТФО)
434		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-N-етилацетамід	349,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,75 (ш, 1H), 7,20 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=8,53, 2,51 Гц, 1H), 6,49 (д, J=2,51 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,62 (ш, 1H), 5,12 (ш, 1H), 4,25 (ш, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,36-3,24 (м, 1H), 3,24-3,14 (м, 1H), 1,10 (т, J=7,53 Гц, 3H)

435		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-N-пропілацетамід	364,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,61 (ш, 1H), 7,21 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,53, 2,51 Гц, 1H), 6,49 (д, J=2,51 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,64 (ш, 1H), 5,15 (ш, 1H), 4,26 (ш, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,30-3,18 (м, 1H), 3,15-3,04 (м, 1H), 1,48 (кв, J=7,03, 2H), 0,88 (т, J=7,03 Гц, 3H)
436		2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-N-(2-метоксіетил)-ацетамід	402,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,59 (ш, 1H), 7,22 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,53, 2,51, 1H), 6,49 (д, J=2,51 Гц, 1H), 5,99 (ш с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,18 (ш с, 1H), 4,22 (ш с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,51-3,38 (м, 3H), 3,36-3,28 (м, 4H)
437		N-(транс-3-аміноциклобутил)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	391,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,13 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,01 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=8,53, 2,01 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,68-5,43 (ш с, 1H), 4,38-4,27 (м, 1H), 4,27-4,13 (ш м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,83-3,73 (м, 1H), 2,50-2,33 (м, 3H), 2,32-2,22 (м, 1H).
438		N-(азетидин-3-іл)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	377,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 8,71 (д, J=6,02 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,69-6,65 (м, 1H), 6,60 (дд, J=8,53, 2,01 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,54 (ш с, 1H), 4,59-4,48 (м, 1H), 4,27-4,15 (м, 3H), 4,13-3,98 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H).
439	ABS 	N-[(1S,2S)-2-аміноциклобутил]-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	391,1	0,903 хв. Xtimate C18 2,1 × 30 мм 3 мкм Рухома фаза: від 0 % MeCN у воді (0,0685 % ТФО у воді) до 60 % MeCN у воді (0,0685 % ТФО у воді)
440		N-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}-N-метилгліцинамід	378,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,90 (с, 0,33H), 12,75 (с, 0,66H), 8,02 (ш с, 3H), 7,33 (д, J=8,53 Гц, 0,33H), 7,30 (д, J=8,53 Гц, 0,66H), 6,72-6,66 (м, 2H), 5,83 (с, 0,33H), 5,73 (с, 0,66H), 4,66-4,44 (ш м, 1H), 3,86-3,81 (м, 6H), 3,79-3,64 (м, 3H), 3,62-3,51 (м, 1H), 2,62 (с, 2H), 2,40 (с, 1H)

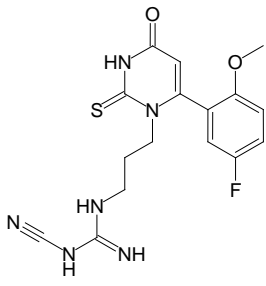
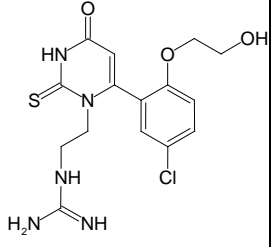
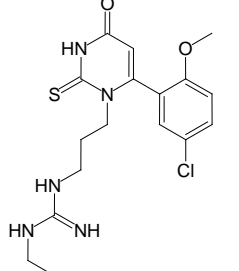
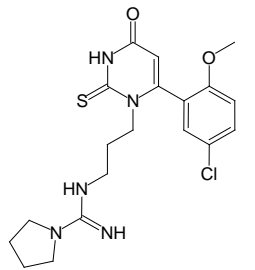
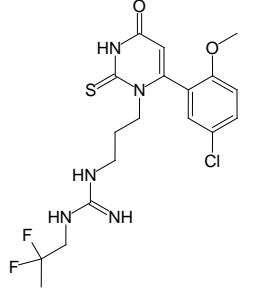
441		N-[(1R,2R)-2-аміноциклобутил]-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	391,2	0,897 хв. Xtime C18, 2,1 × 30 мм 3 мкм Рухома фаза: від 0 % MeCN (0,1 % ТФО) у воді (0,1 % ТФО) до 60 % MeCN (0,1 % ТФО) у воді (0,1 % ТФО)
442		N-(3-амінопропіл)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	379,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 8,25 (т, 0,5H), 7,17 (д, J=8,53 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=2,01 Гц, 1 H), 6,61 (дд, J=8,53, 2,01 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,36 (ш с, 1H), 4,19-4,35 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,21-3,05 (м, 2H), 2,98-2,90 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H).
443		N-(3-аміно-2,2-дифлуорпропіл)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	437,1	0,888 хв. Xtime C18 2,1 × 30 мм 3 мкм Рухома фаза: від 0 % MeCN у воді (0,1 % ТФО у воді) до 60 % MeCN у воді (0,1 % ТФО у воді)
444		N-(2-аміноетил)-3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропанамід	379,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 7,23 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,01 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=8,53, 2,01 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,81-4,70 (ш с, 1H), 4,07-3,95 (ш м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87 (с, 1H), 3,93-3,32 (м, 2H), 3,01-2,95 (м, 2H), 2,70-2,48 (м, 2H), 1,40-1,35 (м, 2H).
445		N-{2-[(циклопропіл-метил)аміно]-етил}-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід	419,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 8,42-8,35 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 0,5 H), 7,30-7,33 (м, 0,5H), 7,18 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,69-6,66 (м, 1H), 6,64-6,60 (м, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,44-5,28 (ш с, 1H), 4,35-4,22 (ш м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 1H), 3,54-3,42 (м, 1H), 3,15-2,99 (м, 2H), 2,95-2,86 (м, 2H), 1,12-1,01 (м, 1H), 0,73-0,66 (м, 2H), 0,43-0,37 (м, 2H).
446		N-карбамімідоїл-3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропанамід	377,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,81 (с, 1H), 11,82 (ш с, 1H) 8,51-7,95 (ш м, 4H) 7,27 (д, J=8,53 Гц, 1H) 6,69 (д, J=2,01 Гц, 1H) 6,63 (дд, J=8,53, 2,01 Гц, 1H) 5,76 (д, J=2,01 Гц, 1H) 4,57-4,41 (ш м, 1H) 4,03-3,90 (ш м, 1H) 3,86-3,78 (м, 6H) 2,82-2,71 (м, 2H).

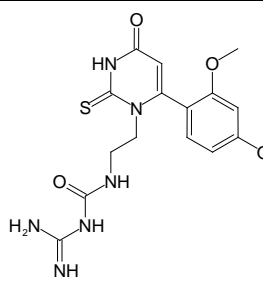
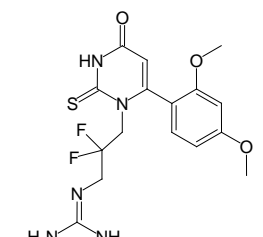
Наступні приклади з Таблиці 11 одержували з відповідного тіоурациламіну, як описано вище для одержань в IV. Розділі щодо гуанідинового синтезу, та застосовуючи способи, описані в I.

Бета-кетоестерному розділі, а також стандартні способи та методики, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Таблиця 11

Приклади гуанідинового синтезу

Приклад #	Структура	Назва сполуки	Мас. Спост.	¹ H ЯМР Спектральні дані або ВЕРХ час утримання та умови
447		1-ціано-3-{3-[6-(5-флуор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}гуанідин	377,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,78 (с, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,16 (дд, J=9,03,4,02 Гц, 1H), 6,94-6,31 (ш с, 3H), 5,85 (с, 1H), 4,26 (ш с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,72-3,58 (ш м, 1H), 2,91-2,75 (м, 2H), 1,77-1,66 (ш м, 1H), 1,61-1,46 (ш м, 1H).
448		1-(2-{6-[5-хлор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}-етил)гуанідин	383,9	1,31 хв. Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 % MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN over 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0хв. (0,05 % мурашина кислота). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
44-9		1-{3-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}-2-етилгуанідин	395,9	1,62 хв. Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 % MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % трифлуороцтова кислота). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
450		N-{3-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}піролідин-1-кар-боксимідамід	422,0	2,02 хв. Atlantis dC18 5 мкм 4,6 × 50 мм, 95 %H ₂ O/5 % MeCN лінійний до 5 %H ₂ O/95 % MeCN понад 4,0 хв., Утримували при 5 %H ₂ O/95 %MeCN до 5,0 хв. (0,05 % трифлуороцтова кислота). Швидкість потоку: 2 мл/хв.
451		1-{3-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}-3-(2,2-дифлуорпропіл)гуанідин	446,2	¹ H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.ч. 7,58 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,31 (ш с, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 4,56 (ш с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,81 (ш с, 1H), 3,62 (тд, J=14,0, 6,4 Гц, 2H), 3,15 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,95-2,03 (м, 1H), 1,75-1,85 (м, 1H), 1,67 (т, J=18,2 Гц, 3H).

452		1-карбамімідоїл-3-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-етил}сечовина	393,1	1,002 хв. Xtimate C18 2,1 × 30 мм, 3 мкм Рухома фаза: від 0 % MeCN (0,1 % ТФО) у воді (0,1 % ТФО) до 60 % MeCN (0,1 % ТФО) у воді (0,1 % ТФО).
453		2-{3-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]-2,2-дифлуорпропіл}гуанідин	400,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,96 (с, 1 H), 7,81-7,72 (м, 1 H), 7,59-7,24 (ш с, 4H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,70-6,67 (м, 1 H), 6,64 (дд, J=8,53,2,01 Гц, 1H), 5,82 (д, J=1,51 Гц, 1 H), 5,79-5,61 (м, 1 H), 3,89-3,80 (м, 6 H), 3,75-3,62 (м, 2 H).

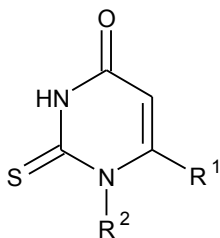
Всі публікації, включаючи, але не обмежуючись цим, видані патенти, заявки на патент та журнальні статті, цитовані в даній заявці є кожною, що включена в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

- 5 Хоча винахід був описаний вище з посиланнями на розкриті втілення, кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде легко зрозуміти, що конкретні деталізовані експерименти є тільки ілюстративними для винаходу. Слід розуміти, що різні модифікації можуть бути зроблені без відхилення від суті винаходу.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що має формулу I



формула I

- 15 або її фармацевтично прийнятна сіль або проліки, де
R¹ є п'яти-шестичленним ароматичним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню, або біциклічним кільцем, що містить два сконденсовані частково насичені, повністю насичені або повністю ненасичені п'яти-шестичленні кільця, незалежно взяті, що необов'язково має один-чотири гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню; та зазначений R¹ є необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним незалежно ціано, галогеном, гідроксильною, аміною, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкілом, гідроксі(C₂-C₄)алкокси, карбамоїл(C₁-C₄)алкокси, аміно(C₂-C₄)алкокси, ціано(C₁-C₄)алкілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, амінокарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₄)алкіламінокарбонілом, (C₁-C₄)алкілтіо, аміносальфонілом, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносальфонілом, де будь-який з (C₁-C₄)алкілу або (C₁-C₄)алкокси може бути необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним флуором; або де R¹ є необов'язково заміщеним п'яти-шестичленним ароматичним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню;
- 20 R² є повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим один-чотирнадцятичленним лінійним карбоновим ланцюгом, де карбони, якщо не брати до уваги карбон зв'язування,
- 25 а) можуть бути розгалуженими,

- b) необов'язково можуть бути заміщеними одним або двома гетероатомами, незалежно вибраними з кисню, сульфуру та нітрогену, де зазначений сульфур є необов'язково моно- або дизаміщеним оксо,
- c) незалежно необов'язково можуть бути моно-, ди- або тризаміщеними галогеном,
- 5 d) необов'язково можуть бути монозаміщеними гідрокси, та
- e) необов'язково можуть бути монозаміщеними оксо,
- та де карбоновий ланцюг необов'язково є монозаміщеним Z;
- де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три-семичленним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з кисню,
- 10 сульфуру та нітрогену, або біциклічним кільцем, що містить два сконденсовані частково насичені, повністю насичені або повністю ненасичені п'яти-шестичленні кільця, незалежно взяті, яке необов'язково має один-чотири гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню;
- де зазначений Z незалежно необов'язково є моно-, ди- або тризаміщеним галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкілкарбонілом, амінотіоксо, аміно(C₁-C₆)алкілкарбонілом, гідроксилом,
- 15 діамінометиленом, карбамоїлом або (C₁-C₆)алкокси, та де зазначений (C₁-C₆)алкіл- або (C₁-C₆)алкоксизамісник є також необов'язково заміщеним одним-трьома галогенами, та де зазначений (C₁-C₆)алкіл- або (C₂-C₆)алкоксизамісник є також необов'язково заміщеним одним-трьома гідрокси; за умови, що R¹ не є фенілом, та R² не є (C₁-C₆)алкілом.
- 20 2. Сполука за пунктом 1, де R¹ є фенілом, нафтилом, фуранілом, піридинілом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом, хінолінілом, ізохінолінілом, піразолілом, імідазолінілом, циклопентилом, циклогексилом, піролілом, індолілом, бензо[b]тіофенілом, бензотіазолілом, бензо[b]фуранілом або тіофенілом; та де зазначений R¹ є моно-, ди- або тризаміщеним незалежно ціано, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, гідроксі(C₂-C₄)алкокси, трифлуор(C₁-C₄)алкілом, трифлуор(C₁-C₄)алкокси або галогеном.
- 25 3. Сполука за пунктом 2, де R² є повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим один-чотирнадцятичленним лінійним карбоновим ланцюгом, де карбони, якщо не брати до уваги карбон зв'язування,
- a) можуть бути розгалуженими,
- 30 b) необов'язково можуть бути заміщеними одним або двома гетероатомами, незалежно вибраними з кисню, сульфуру та нітрогену, де зазначений сульфур є необов'язково моно- або дизаміщеним оксо,
- c) незалежно необов'язково можуть бути моно-, ди- або тризаміщеними галогеном,
- d) необов'язково можуть бути монозаміщеними гідрокси, та
- 35 e) необов'язково можуть бути монозаміщеними оксо; або
- R² є фураніл(C₁-C₄)алкілом, триазоліл(C₁-C₄)алкілом, піридиніл(C₁-C₄)алкілом, піразиніл(C₁-C₄)алкілом, піридазиніл(C₁-C₄)алкілом, піримідиніл(C₁-C₄)алкілом, імідазоліл(C₁-C₄)алкілом або піролідиніл(C₁-C₄)алкілом, зазначене R²-кільце необов'язково моно-, ди- або тризаміщене незалежно (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси або галогеном.
- 40 4. Сполука за пунктом 3, де
- R¹ є фенілом, нафтилом, піридинілом, хінолінілом, ізохінолінілом, піразолілом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом, імідазолінілом, фуранілом, циклопентилом, циклогексилом, піролілом, індолілом, бензо[b]тіофенілом, бензотіазолілом, бензо[b]фуранілом або тіофенілом; де зазначений R¹ є моно-, ди- або тризаміщеним незалежно (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси,
- 45 гідроксі(C₂-C₄)алкокси, ціано, трифлуорметилом, трифлуорметокси або галогеном; та
- R² є (C₁-C₄)алкоксі(C₁-C₄)алкілом, карбоксі(C₁-C₄)алкілом, моно- або дигідроксі(C₂-C₆)алкілом, аміно(C₂-C₄)алкілом, діамінометиленаміно(C₂-C₄)алкілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно(C₂-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкілкарбонілоксі(C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкоксикарбоніл(C₁-C₄)алкілом, карбамоїл(C₁-C₄)алкілом, карбамоїламіно(C₂-C₄)алкілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїл(C₁-C₄)алкілом, аміно(C₂-C₄)алкілкарбамоїл(C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкілкарбоніламіно(C₂-C₄)алкілом, аміно(C₁-C₄)алкілкарбоніламіно(C₂-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно(C₂-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкілсульфоніламіно(C₂-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкіламіносальфоніл(C₁-C₄)алкілом, аміносальфоніл(C₁-C₄)алкілом, аміно(C₃-C₄)гідроксіалкілом або (C₁-C₄)алкілтіоалкіл(C₁-C₄).
- 50 5. Сполука за пунктом 4, де
- R¹ є фенілом та зазначений R¹ є моно-, ди- або тризаміщеним незалежно гідроксіетокси, метилом, метокси, флуором або хлором; та
- R² є діамінометиленаміно(C₂-C₄)алкілом, карбамоїл(C₁-C₄)алкілом, гідроксі(C₂-C₄)алкілом,
- аміно(C₂-C₄)алкілкарбамоїл(C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкілкарбоніламіно(C₂-C₄)алкілом, аміно(C₁-C₄)алкілкарбоніламіно(C₂-C₄)алкілом, аміно(C₃-C₄)гідроксіалкілом або аміно(C₂-C₄)алкілом.
- 60

6. Сполука за пунктом 3, де

R^1 є фенілом, нафтилом, піридинілом, хінолінілом, ізохінолінілом, піразолілом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом, імідазолінілом, фуранілом, циклопентилом, циклогексилілом, піролінілом, індолілом, бензо[b]тіофенілом, бензотіазоліном, бензо[b]фуранілом або тіофенілом;

де зазначений R^1 є моно-, ди- або тризаміщеним незалежно (C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкокси, гідроксі(C_2 - C_4)алкокси, ціано, трифлуорметилілом, трифлуорметокси або галогеном; та

R^2 є триазоліл(C_1 - C_4)алкілом, піридиніл(C_1 - C_4)алкілом, піразиніл(C_1 - C_4)алкілом, піридазиніл(C_1 - C_4)алкілом, піримідиніл(C_1 - C_4)алкілом, імідазоліл(C_1 - C_4)алкілом або піролідиніл(C_1 - C_4)алкілом, зазначене R^2 -кільце є необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним незалежно (C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкокси або галогеном.

7. Сполука за пунктом 1, де R^1 є фенілом, та зазначений R^1 є моно-, ди-, тризаміщеним незалежно гідроксіетокси, метилом, метокси, флуором або хлором.

8. Сполука за пунктом 1, де R^2 є гідроксі(C_2 - C_4)алкілом, діамінометиленаміно(C_2 - C_4)алкілом, карбамоїл(C_1 - C_4)алкілом, аміно(C_3 - C_4)гідроксіалкілом, аміно(C_2 - C_4)алкілкарбамоїл(C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкілкарбоніламіно(C_2 - C_4)алкілом, аміно(C_1 - C_4)алкілкарбоніламіно(C_2 - C_4)алкілом або аміно(C_2 - C_4)алкілом.

9. Сполука за пунктом 1, де R^2 є (C_1 - C_4)алкілом, моно- або дизаміщеним незалежно аміно, карбамоїлом, гідроксилілом, (C_1 - C_4)алкокси, аміно(C_1 - C_4)алкілкарбоніламіно, аміно(C_2 - C_4)алкілкарбамоїлом, (C_1 - C_4)алкілкарбоніламіно або діамінометиленаміно.

10. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, що включає:

6-(2,4-диметоксифеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;

1-(2-аміноетил)-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;

2-[6-(2,5-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід;

2-[6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід;

1-(2-аміноетил)-2-тіоксо-6-(2,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;

1-(3-амінопропіл)-6-(2-метокси-5-метилфеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;

N-{2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етил}гліцинамід;

2-{3-[6-(2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіл}гуанідин;

1-[(2S)-3-аміно-2-гідроксипропіл]-6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;

1-[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропіл]-6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;

N-(2-аміноетил)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід;

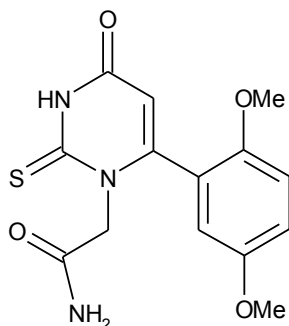
1-(2-аміноетил)-6-[2-(2-гідроксіетокси)феніл]-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он, або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за пунктом 1, якою є

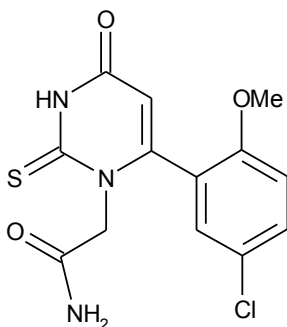
2-(6-(2,5-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетамід, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за пунктом 1, якою є 2-(6-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетамід, або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука, за пунктом 1, що має формулу



14. Сполука за пунктом 1, що має формулу



15. Спосіб лікування серцево-судинних станів, за яким ссавцю, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за пунктом 1 або її проліків або

фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

16. Спосіб за пунктом 15, де серцево-судинним станом є серцева недостатність, застійна серцева недостатність, атеросклероз периферійних артерій, легенева гіпертензія або васкуліт.

17. Спосіб за пунктом 15, де ссавець має нестабільну стенокардію або має перенесений інфаркт міокарда.

18. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за пунктом 1 або її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків та фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач.

19. Фармацевтична комбінована композиція, яка містить: терапевтично ефективну кількість композиції, що містить:

першу сполуку, де зазначена перша сполука є сполукою за пунктом 1, її проліками або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки або зазначених проліків;

другу сполуку, де зазначена друга сполука є інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібітором редуктази HMG-CoA, нестероїдним протизапальним агентом, інгібітором фактора Ха або варфарином; та

фармацевтичний носій, наповнювач або розріджувач.

20. Сполука за пунктом 4, де

R¹ є нафтилом, хінолінілом, ізохінолінілом, індолілом, бензо[b]тіофенілом, бензотіазолілом, бензо[b]фуранілом або тіофенілом, та зазначений R¹ є моно-, ди- або тризаміщеним незалежно гідроксіетокси, метилом, метокси, флуором або хлором; та R² є діамінометиленаміно(C₂-C₄)алкілом, карбамоїл(C₁-C₄)алкілом, гідроксі(C₂-C₄)алкілом, аміно(C₂-C₄)алкілкарбамоїл(C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкілкарбоніламіно(C₂-C₄)алкілом, аміно(C₁-C₄)алкілкарбоніламіно(C₂-C₄)алкілом, аміно(C₃-C₄)гідроксіалкілом або аміно(C₂-C₄)алкілом.

21. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за пунктом 1, де сполука вибрана з групи, що включає:

2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід;
2-[6-(2-метокси-5-метилфеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід;
1-[(2R)-2-амінопропіл]-6-(2,4-диметоксифеніл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;
2-[6-(3-метокси-2-нафтил)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід;
2-[6-(1H-індол-4-іл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід.

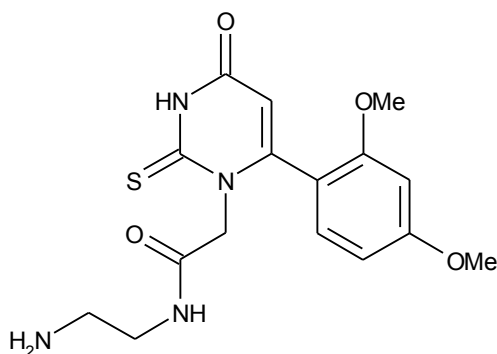
22. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за пунктом 1, де сполука вибрана з групи, що включає:

2-{6-[2-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід;
N-(2-аміноетил)-2-{6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід;
6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;
6-[5-флуор-2-(2-гідроксіетокси)феніл]-1-(2-гідроксіетил)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он;
2-{6-[2-(2-гідроксіетокси)-4-метоксифеніл]-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл}ацетамід.

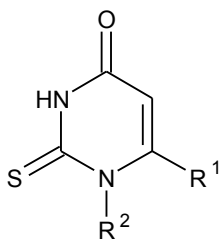
23. Сполука за пунктом 1, якою є

N-(2-аміноетил)-2-[6-(2,4-диметоксифеніл)-4-оксо-2-тіоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]ацетамід, або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Сполука за пунктом 1, що має формулу



25. Сполука, що має формулу 1A



формула 1A

5

або її фармацевтично прийнятна сіль або проліки,

де

R^1 є п'яти-шестичленним ароматичним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню, або біциклічним кільцем, що містить два сконденсовані частково насичені, повністю насичені або повністю ненасичені п'яти-шестичленні кільця, незалежно взяті, що необов'язково має один-чотири гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню; та зазначений R^1 є необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним незалежно ціано, галогеном, гідроксильною, аміно, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкоксил, (C_1-C_4) алкілом, гідроксильною (C_2-C_4) алкокси, карбамойл (C_1-C_4) алкокси, аміно (C_2-C_4) алкокси, ціано (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкілкарбонілоксил (C_1-C_4) алкілом, аміно (C_1-C_4) алкілкарбонілоксил (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкілкарбонілоксил (C_1-C_4) алкокси, аміно (C_1-C_4) алкілкарбонілоксил (C_1-C_4) алкокси, моно-N- або ді-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно, амінокарбонілом, моно-N- або ді-N,N- (C_1-C_4) алкіламінокарбонілом, (C_1-C_4) алкілтіо, аміносальфонілом, (C_1-C_4) алкілсульфінілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом або моно-N- або ді-N,N- (C_1-C_4) алкіламіносальфонілом, де будь-який з (C_1-C_4) алкілу або (C_1-C_4) алкокси може бути необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним флуором; або де R^1 є необов'язково заміщеним п'яти-шестичленним ароматичним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню;

R^2 є повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим один-чотирнадцятичленним лінійним карбоновим ланцюгом, де карбони, якщо не брати до уваги карбон зв'язування,

a) можуть бути розгалуженими,

b) необов'язково можуть бути заміщеними одним або двома гетероатомами, незалежно вибраний з кисню та сульфуру, та необов'язково можуть бути заміщеними одним-чотирма нітрогенами, де зазначений сульфур є необов'язково моно- або дизаміщеним оксо,

c) незалежно необов'язково можуть бути моно-, ди- або тризаміщеними галогеном,

d) необов'язково можуть бути монозаміщеними гідрокси, та

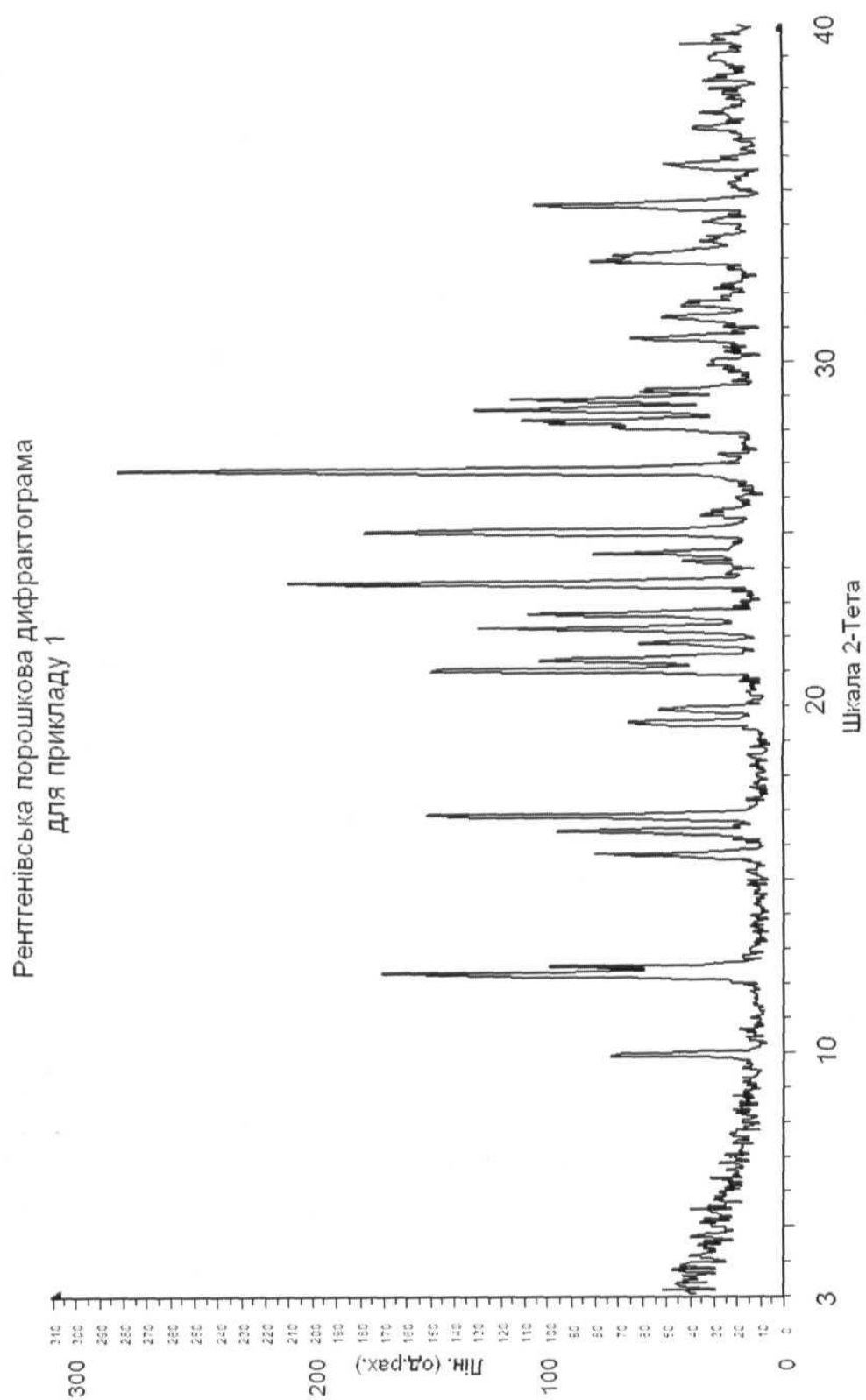
e) необов'язково можуть бути монозаміщеними оксо,

та де карбоновий ланцюг необов'язково є монозаміщеним Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три-семичленним кільцем, яке необов'язково містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сульфуру та нітрогену, або біциклічним кільцем, що містить два сконденсовані частково насичені, повністю насичені або повністю ненасичені п'яти-шестичленні кільця, незалежно взяті, яке необов'язково має один-чотири гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру та кисню;

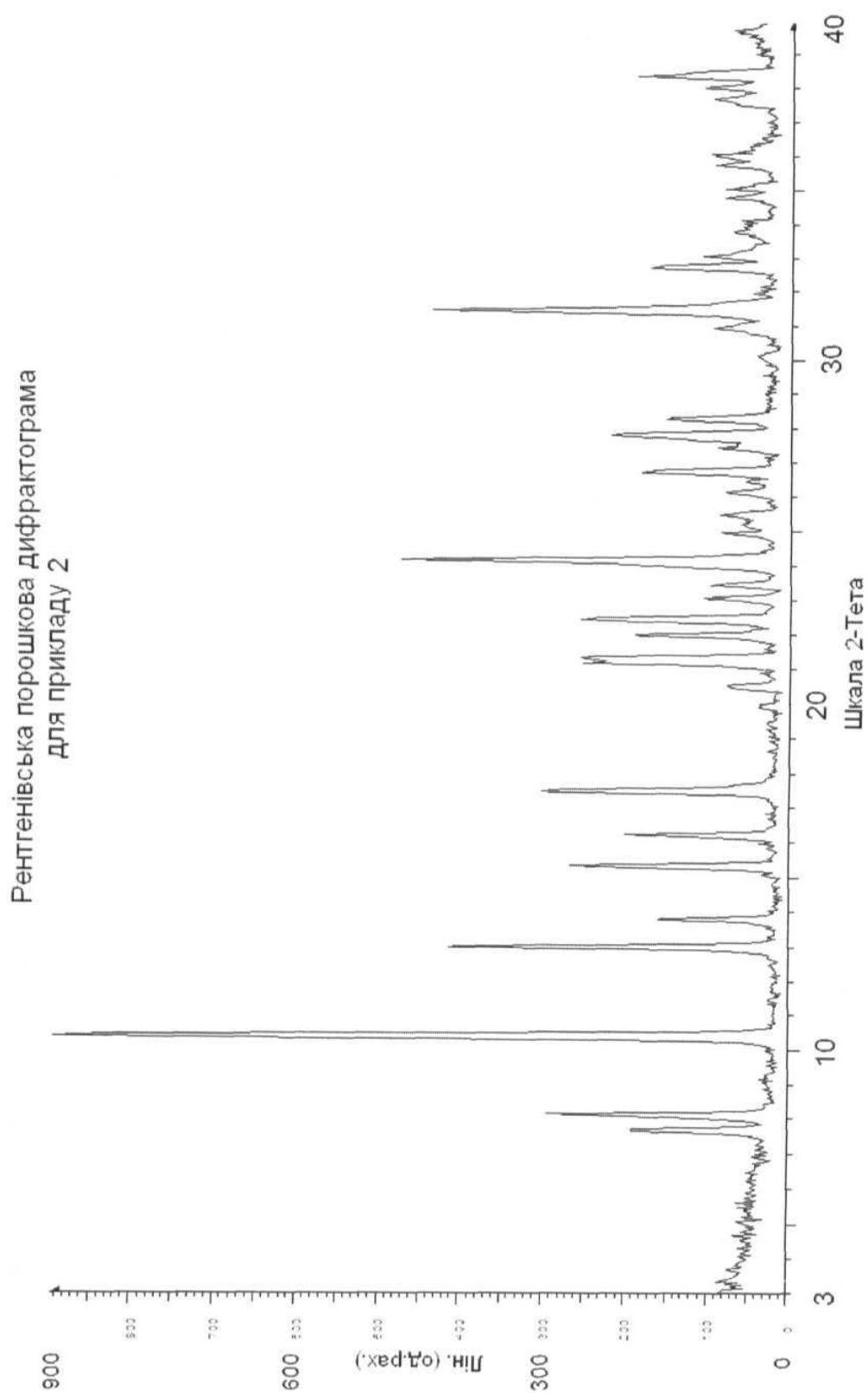
- де зазначений Z незалежно необов'язково є моно-, ди- або тризаміщеним аміно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкілкарбонілом, амініотіоксо, аміно(C₁-C₆)алкілкарбонілом, гідроксилом, діамінометиленом, карбамоїлом або (C₁-C₆)алкокси, та де зазначений (C₁-C₆)алкіл- або (C₁-C₆)алкоксизамісник є також необов'язково заміщеним одним-трьома галогенами, та де
- 5 зазначений (C₁-C₆)алкіл- або (C₂-C₆)алкоксизамісник є також необов'язково заміщеним одним-трьома гідрокси;
- за умови, що R¹ не є незаміщеним фенілом, та R² не є незаміщеним (C₁-C₆)алкілом.
26. Спосіб лікування серцево-судинного ускладнення та стану, за яким ссавцю, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за пунктом 25 або її
- 10 проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків, де серцево-судинним станом або ускладненням є серцева недостатність, застійна серцева недостатність, атеросклероз периферійних артерій, легенева гіпертензія, васкуліт, первинний або вторинний інфаркт міокарда, ішемія, ішемічно-реперфузійне пошкодження, фібриляція передсердя або операція аортокоронарного шунтування.
- 15 27. Спосіб лікування стану, за яким ссавцю, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за пунктом 25 або її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків, де станом є діаліз, відстрочена функція трансплантата, відторгнення трансплантата органа або нефропатія, викликана контрастними агентами.
- 20 28. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за пунктом 25 або її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків та фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач.
29. Фармацевтична комбінована композиція, яка містить: терапевтично ефективну кількість композиції, що містить:
- 25 першу сполуку, де зазначена перша сполука є сполукою за пунктом 25, її проліками або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки або зазначених проліків;
- другу сполуку, де зазначена друга сполука є інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібітором редуктази HMG-CoA, нестероїдним протизапальним агентом, інгібітором фактора Ха або варфарином; та
- 30 фармацевтичний носій, наповнювач або розріджувач.

Рентгенівська порошкова дифрактограма для прикладу 1.



ФІГ. 1.

Рентгенівська порошкова дифрактограма для прикладу 2.



ФІГ. 2.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601